

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1966 - N° 117

TITRE DE LA THÈSE

L'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE
PAR AUTOANTICORPS CHAUDS
CHEZ LE NOURRISSON

(A propos de six cas personnels)

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 28 Juin 1966
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michelle DESARNAUTZ

née le 18 Juillet 1940

à NARBONNE (Aude)

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1966 - N° 112

TITRE DE LA THÈSE

L'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE
PAR AUTOANTICORPS CHAUDS

CHEZ LE NOURRISSON

(À propos de six cas personnels)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 28 Juin 1967
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michelle DESARNAULT

née le 18 Juillet 1940

à NARBONNE (Aude)

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1966 - N° 117

TITRE DE LA THÈSE

L'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE
PAR AUTOANTICORPS CHAUDS
CHEZ LE NOURRISSON

(A propos de six cas personnels)

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 28 Juin 1966
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michelle DESARNAUTZ

née le 18 Juillet 1940

à NARBONNE (Aude)

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

DOYENS HONORAIRES :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut

M. H. HERMANN-Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J.F. CIER

Assesseurs : M. M. LEVRAT

M. DORCHE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL - LEPINE - TRILLAT - MOURIQUAND - GARIN - GATE - MARTIN -
GABRIELLE - SANTY - DUCLOS - GUILLEMINET - HERMANN - ROCHET - POLOSSON -
ENSELME - WERTHEIMER - SARROUY.

POFESSEURS

MM . CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et d'HYgiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaire
CROIZAT	Clinique médicale C
MALLET -GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du Travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique

MM. DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine Légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Clinique chirurgicale B
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Phisio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge
GONIN	Thérapeutique
MONNET	Clinique médicale infantile B
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricale
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire

MM .

MICHAUD Pierre

Clinique de chirurgie cardiaque

MATHIEU

Clinique gynécologique

FAUCON

Biologie médicale et pharmacodynamie

BERTOYE

Clinique des maladies infectieuses

VIGNON

Hydrologie thérapeutique, climatologie
et écologie sociale

CIER André

Pharmacodynamie

VINCENT D.

Biochimie appliquée

X.....

Chimie biologique et médicale

X.....

Bactériologie

X.....

Pathologie chirurgicale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.

BERGER

Physique nucléaire appliquée à la
médecine

MANSUY

Neuro-chirurgie

COLLET

Chimie générale et pharmaceutique

LACROIX

Hygiène et climatologie

LIARAS

Clinique chirurgicale propédeutique

LECUIRE

Neuro-chirurgie

REVOL

Hématologie

GOIGNARD

Clinique Thérapeutique chirurgicale et
chirurgie expérimentale

PONT Maurice

Médecine générale

TRAEGER

Pathologie métabolique et rénale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

ROMAN

Parasitologie

FEROLDI

Anatomie pathologique

MORET

Physique biologique

ODDOUX

Botanique et cryptogamie

De SOLLIERS

Chimie analytique

MM.	DESPIERRES	Médecine générale
	GARIN	Parasitologie
	TOLOT	Médecine du Travail
	THIVOLET	Hygiène

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM.	CREYSSSEL Roger	Chimie biologique
	PINET	Electro-radiologie
	GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
	DESCOTES	Chirurgie générale
	JOUVET	Pathologie expérimentale
	PEYRIN	Physique biologique
	TOMMASI	Anatomie pathologique
	BUFFARD	Electro-radiologie
	LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
	DE MOURGUES F.	Stomatologie
	NAUSSAC	Maladies infectieuses
	REBOUILLAT	Chirurgie générale
	ROMAGNY	Pédiatrie
	DELAHAYE	Médecine générale
	DELEUZE	Anesthésiologie
	GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
	MICHEL	Anesthésiologie
	FRANCOIS	Pédiatrie et Puériculture
	NICHOULIER	Chirurgie générale
	COLOMB	Dermatologie
	LAMBERT	Médecine générale
	FRIES	Médecine générale
	GILLY	Pédiatrie
	ROBERT	Médecine générale
	BOUCHET	Anatomie
	BETHENOD	Pédiatrie
	GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
	KALB	Pneumo-phtisiologie

MM.

LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
COLIN	Médecine légale
BERTRAND	Chimie biologique
MARET	Chirurgie générale
VIALLIET-RAYNARD	Bactériologie
CHOLLAT	Electro-radiologie
FLEURETTE	Bactériologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM.

FAVRE-GILLY	Hématologie
RIFFAT	Hygiène
FLANDROIS	Physiologie
ROLLET	Pharmacie galénique
BIZOLON	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM.

MARION Pierre	Chirurgie générale
BONAMOUR	Ophtalmologie
DE MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie

MM.

CHASSARD	Electro-radiologie
FAYSSÉ	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
MORNEX	Médecine générale
MOUNIER-KUHN Alain	Chirurgie générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie
NOTTER	Gynécologie obstétricale

EXAMINATEURS DE LA THESE :

-PRESIDENT : M. le Professeur JEUNE

-ASSESSEURS : MM. REVOL

GERMAIN

BETHENOD

* * * * *

* * * * *

* * * *

* *

*

A la mémoire de mon père

A ma mère

A ma soeur, à mon beau-frère, à leurs enfants

A mon fiancé

A toute ma famille

A tous mes amis

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur JEUNE
Professeur de Clinique Médicale Infantile

Nous le remercions d'avoir bien voulu
nous faire l'honneur de présider notre
jury de thèse.

Nous avons eu le privilège de suivre
son enseignement dans son Service. Nous
avons pu admirer l'étendue de son savoir
et sa très grande rigueur scientifique.
Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre respectueuse
gratitude.

A nos juges

Monsieur le Professeur L.REVOL

Nous lui sommes reconnaissant de bien vouloir juger le travail. Pendant neuf mois nous avons vécu dans son Service un enseignement fructueux. Nous lui devons notre gout pour l'Hématologie. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre vive reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé D.GERMAIN

qui nous a inspiré ce travail. Nous avons trouvé auprès de lui une aide précieuse et toujours disponible. Nous lui exprimons notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé M.BETHENOD

qui nous a fait l'honneur d'être membre de notre jury. Il nous a toujours reçu avec bienveillance. Nous lui adressons nos plus vifs remerciements.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux :

Externat

- Monsieur le Docteur TOURAINÉ
- Monsieur le Professeur WERTHEIMER
- Monsieur le Professeur MOUNIER-KUHN
- Monsieur le Professeur SARROUY
- Monsieur le Professeur CROIZAT
- Monsieur le Professeur REVOL
- Monsieur le Professeur JEUNE

- Introduction
- Historique
- Chapitre I. Les observations personnelles
- Chapitre II. Les cas rapportés de la littérature
- Chapitre III. L'anémie Hémolytique par auto-anticorps chauds chez le nourrisson
 - 1 - Etiologie
 - 2 - Etude clinique
 - 3 - Etude hématologique
 - 4 - Etude sérologique
 - 5 - Evolution
 - 6 - Thérapeutique
 - 7 - Pronostic

Dans le vaste ensemble des anémies hémolytiques de l'enfant, la forme acquise par auto-anticorps ne représente qu'une faible partie.

Nous nous limiterons à l'étude de l'anémie hémolytique par auto-anticorps chauds "idiopathique" en éliminant les cas secondaires à une hémopathie maligne.

Cette affection a fait l'objet de nombreuses études chez l'adulte. Il nous a semblé intéressant de nous limiter aux cas survenant pendant les deux premières années de la vie.

Après un historique, rappelant l'évolution des idées au sujet des anémies hémolytiques et l'individualisation progressive des anémies auto-immunes, nous rapporterons six observations personnelles

- deux d'entre elles ont été étudiées dans le Service de notre maître le Professeur JEUNE.
- une dans le Service du Professeur BERNHEIM (in memoriam)
- une dans le Service des Professeurs CROIZAT et REVOL.
- deux nous ont été confiées par les Professeurs Agrégés FRANCOIS et BETHENOD que nous remercions vivement.

Ce travail complété par l'analyse de 60 cas décrits dans la littérature de ces vingt dernières années, essayera de mettre l'accent sur les caractères cliniques et évolutifs propres au Nourrisson.

Les premières descriptions furent uniquement cliniques :

-C'est à HAYEM, en 1898, que revient le mérite de la première description d'une forme chronique idiopathique d'anémie hémolytique sous le titre d'Ictère infectieux chronique splénomégalique "

-La même année BORDET constate l'apparition d'anticorps anti-hématies chez un animal auquel il a injecté du sang défibriné d'une autre espèce animale.

-en 1900, LANDSTEINER montre qu'il existe des anticorps sanguins naturels

-et c'est en 1904 que la première démonstration d'auto-anticorps responsables d'une réaction hémolytique est faite, lorsque DONATH et LANDSTEINER découvrent l'autohémolysine de l'hémoglobinurie paroxystique à frigore.

-En 1907-1908, WIDAL et CHAUFFARD montrent la présence d'auto-anticorps, c'est à dire d'anticorps formés sans l'apport d'un antigène extérieur à l'organisme chez des Malades atteints d'anémie hémolytique acquise

Puis conjointement :

-WIDAL, ABRAMI et BRULE décrivent l'observation d'un ictère hémolytique acquis (avec auto-agglutinines) en l'opposant à l'ictère congénital

-CHAUFFARD, TROISIER et VINCENT rapportent plusieurs cas d'un ictère hémolytique avec hémolysine dans le sérum qu'ils nomment "ictère hémolysinique " et "hémoglobinurie hémolysinique"

Mais, toutes ces recherches vont tomber dans l'oubli pendant une vingtaine d'années car elles vont à l'encontre de la théorie d'EHRlich (impossibilité pour un organisme de fabriquer des anticorps contre les constituants de ses propres tissus)

En, 1925, LEDERER décrit à nouveau trois cas d'anémie hémolytique aiguë, cryptogénétique, curables uniquement par les transfusions.

BRILL en 1926 à son tour décrit des cas semblables d'où le nom d'anémie hémolytique de LEDERER. BRILL donne à cette forme particulière de la Maladie. BRILL

Durant longtemps, on a voulu isoler cette maladie des anémies hémolytiques acquises auto-immunes .

Mais actuellement, tous les auteurs s'accordent pour estimer que forme aiguë et forme chronique sont deux formes cliniques de la même maladie "l'anémie hémolytique acquise par auto-anticorps"

En 1938, DAMESHEK et SCWARTZ injectent à des cobayes du sérum de lapin renfermant des globules rouges anti-cobaye, réalisant ainsi une anémie hémolytique expérimentale tout à fait comparable (résistance osmotique abaissée, réticulocytose, microphérocytose) à celle qu'ils observent dans trois cas chez l'adulte : ils en attribuent l'effet à une hémolysine

En 1944, DAVID et MINOT, DESMONT et GODDEWSKI publient plusieurs observations dans lesquelles ils mettent en évidence des hémolysines activées à chaud et en milieu acide.

L'évènement le plus important fut la découverte en 1945 par COOMBS, MOURANT et RACE du test à l'antiglobuline, mis au point dans le diagnostic de l'iso-immunisation Rhésus, appliqué ensuite à la recherche des auto-anti-corps.

Dès 1946, BOORMAN, DODD et LOUTIT, et LOUTIT et MOLLISON rapportent une positivité du test de COOMBS chez des sujets atteints d'"anémie hémolytique acquise "idiopathique". Ces anémies seront pendant longtemps classées sous le nom d'anémie hémolytique type LOUTIT.

En 1957, MORTON et PICKLES améliorent la technique de recherche des auto-anticorps en utilisant des hématies traitées au préalable par un enzyme.

Durant ces dernières années, les anémies hémolytiques ont été particulièrement étudiées et leur classification remise en question par la description de la drépanocytose par : HARVIER en 1949

- la découverte de thrombo-agglutinines par EVANS en 1951

- le congrès d'Amsterdam en 1953

- le congrès de Paris en 1954

- le congrès d'Alger en 1955

- la découverte par BARTNER et BEUTLER DE déficits enzymatiques congénitaux dans certaines anémies hémolytiques, déficits révélés par l'administration de toxiques, de médicaments, d'aliments comme les fèves.

Ces cas étaient autrefois classés dans les anémies hémolytiques acquises.

Le perfectionnement des techniques de Laboratoire a permis de reconnaître deux types d'auto-anticorps.

- le type chaud, actif à la température du corps.

- le type froid, habituellement inactif à la température du corps, surtout actif à une température plus basse, inférieure à 20°

Le Traitement a subi, lui aussi, de nombreuses fluctuations, au cours des années. Il est d'ailleurs actuellement encore mal codifié.

C'est MITCHELL, en 1911, qui découvre le rôle bénéfique de la splénectomie dans certaines anémies hémolytiques chroniques.

Le rôle curatif des transfusions avait été affirmé par LEDERER et BRILL. Elles jouent un rôle palliatif immédiat très appréciable.

En 1950, DAMESHEK étudie les effets hématologiques des hormones cortico-surrénales et montre l'heureux effet du traitement hormonal sur les anémies hémolytiques.

Pour déprimer la formation d'anticorps par les cellules immunologiques compétentes, diverses méthodes ont été proposées =

-SCWARTZ et DAMESHEK utilisent la 6 Mercaptopurine et la Thioguanine

-RUNDLES l'azathiopurine ou Imuran

L'Héparine a été utilisée pour son pouvoir anti-complémentaire. Enfin Mmes WILKINS et RUSSEL publient en 1963 la première observation traitée par thymectomie.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nous remercions ici les directeurs des laboratoires qui se sont chargés d'effectuer les divers examens biologiques nécessaires à l'investigation de ces cas.

- le Professeur SOHIER (Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine de Lyon) pour les recherches virologiques.
- Le Professeur Agrégé R.CREYSSSEL et le Docteur BERTRAND (Laboratoire de Biochimie, Hôpital Edouard Herriot Lyon) pour les études électrophorétiques.
- les Professeurs Agrégés MOURIQUAND et GERMAIN pour les études cytologiques.
- le Docteur JOUVENCEAUX (Laboratoire d'Immuno-Hématologique du Centre de Transfusion sanguine de Lyon, Hôpital Edouard Herriot) pour les études immuno-hématologiques.
- Monsieur et Mademoiselle COTTE et MATHIEU (Laboratoire d'Enzymologie, Hôpital Debrousse Lyon) pour les études enzymologiques.

Nous utiliserons dans l'exposé de nos observations personnelles les abréviations habituelles :

G.R.	globules rouges
G.B.	globules blancs
Ret.	réticulocytes
Erythro.	érythroblastes
P.N.	polynucléaires neutrophiles
P.E.	" éosinophiles
P.B.	" basophiles
G.L.	grand lymphocyte
P.L.	petit lymphocyte
M.	monocyte
H.i	hémolyse initiale
H.t	" totale
H.50%	" 50 %
H b	hémoglobine
Bil	bilirubine
Hen	hématocrite
V G	valeur globulaire
C C H M	concentration corpusculaire hémoglobénique moyenne
V G M	volume globulaire moyen
L	lymphocyte
M M	moyen mononucléaire

OBSERVATION IPI/Z... Raphael

Observation 6985 - Clinique Médicale Infantile A. Professeur JEUNE
(publiée dans Médecine Infantile 1965 n° 7)

Résumé de l'observation.

Nourrisson de 2 mois et $\frac{1}{2}$, présentant une anémie hémolytique par auto-anticorps chauds ayant évolué durant 7 mois de manière continue et rebelle à toute thérapeutique corticothérapie et transfusions, 6-Mercaptopurine, splénectomie azathiopurine. La mort est survenue au cours d'un épisode hémolytique aigu.

Du point de vue hématologique, elle s'est accompagnée initialement d'une aplasie érythroblastique qui a bien répondu au traitement corticoïde et du point de vue sérologique d'un revêtement globulaire variable dans le temps; tout d'abord non gamma globulinique, puis mixte, enfin gamma globulinique pur.

Antécédents

Le père âgé de 21 ans, originaire d'Italie du Nord, est en bonne santé, ainsi que la mère âgée de 19 ans.

Raphaël est le premier enfant, né à terme le 3 décembre 1964 pesant 3 K 550 gr. La grossesse et l'accouchement ont été normaux. La période néo-natale n'a été marquée d'aucun incident. Nourri totalement au sein, l'enfant s'est développé normalement. Il n'a reçu aucun vaccin.

Histoire de la maladie

L'histoire débute dans la deuxième quinzaine de février, l'enfant est alors âgé de deux mois et demi, par une pâleur progressive qui n'inquiète guère les parents.

Le 24 février 1965, l'enfant présente une pâleur extrême et une agitation anormale qui motive la consultation d'un médecin.

Raphaël est hospitalisé à Nantua (Service du Docteur NICOLLET). La numération globulaire montre une anémie sévère normochrome (G.R. 1.200.000 V.G. 0,93)

L'état de l'enfant est jugé inquiétant et trois transfusions de 150 cc de sang isogroupe chacune sont pratiquées. (Groupe A_2 Rh +)

L'amélioration est rapide et le nourrisson quitte le service le 2 Mars avec G.R. 4.880.000 V.G. 0,93.

Quelques jours plus tard, on constate à nouveau une pâleur et la numération formule montre :

G.R. 1.690.000
H b 30 %
V.G. 0,99
G.B. 13.870
P.N. 17 - P E 2 - L 78 - M 3.

Le petit malade est alors adressé à la clinique Médicale infantile A (Professeur JEUNE)

A l'entrée le 10 Mars 1965

Nourrisson de 3 mois, très pâle, apyrétique, pesant 6.300 gr pour une taille de 62 cm.

L'examen note :

- une pâleur cutanéomuqueuse
- une splénomégalie modérée, débordant de 3 cm le rebord costal.
- il n'y a pas d'hépatomégalie, pas d'adénopathies
- le reste de l'examen est négatif.
- dans les urines, des traces d'albumine, ni sucre ni acétone.

L'hénoGramme du 11 Mars donne les résultats suivants :

G.R. 1.310.000 H b. 3,50 gr
G.B. 13.700
P N. 26 L. 66 M M. 8 %
plaquettes 230.000
réticulocytes 2.000/mm³ (Normale 10.000-25.000)

Du sang est prélevé pour examens complémentaires et l'enfant reçoit 150 ml de purée globulaire sans incident.

le 13 Mars G.R. 3.280.000 H b. 8,80 gr
le 17 Mars G.R. 1.370.000 H b. 4,6 gr
le 18 Mars G.R. 960.000 H b. 3,2 gr

Réticulocytes 1 pour 1.000 G R

Cette rechute rapide de l'anémie conduit à

Le 18 Mars une nouvelle transfusion de 150 ml de purée globulaire.

A ce moment, les résultats des examens pratiqués viennent à notre connaissance.

Erythrocytonétrie :

G.R. 660.000

H b. 13 % = 2,08 gr. V G. 1

Hématocrite 10 %. Volume moyen 106

C C H M. 20 %

Courbe de Price-Jones

déviée vers la gauche, de forme régulière avec pic à 6,5

Myélogramme

grains médullaires de faible densité cellulaire. La série erythroblastique est peu abondante et déviée vers les formes jeunes.

Myéloblastes	6				
Série Neutrophile				Série erythroblastique	
Pronyéocytes	4			erythroblastes baso.	8
Myélocytes	9	42		" polych.	3 13
Métanyéocytes	12			" ortho.	2
Polynucléaires	17			Série mononucléaire	
Série Eosinophile				lymphoblastes	1
Myéloxyte	1			lymphocytes	29 32
Polynucléaires	4	5		Moyens Monon.	1
				Monocyte	1

Mégacaryocytes = peu nombreux.

Electrophorèse des protéines sanguines

I - Electrophorèse sur papier.

Protéines totales 61 gr/litre

Albumine = 54 %

Alpha 1 = 8

Alpha 2 = 8

Bêta = 10

Gamma = 20

Très légère augmentation des gamma-globulines

II - Immunoelectrophorèse.

légère élévation isolée des alpha-2-M globulines. Les immunoglobulines sont normales.

III - Electrophorèse sur gel d'amidon.

légère augmentation des séro-mucoïdes alpha 1

Electrophorèse de l'hémoglobine

2% d'hémoglobine alcalino-résistante

Bilan enzymatique globulaire

Résultats exprimés pour 10" GR en micromoles de substrat (technique de Ehr-Tubingen)

Hexokinase	3,6
Phosphoglycomutase	7
Glucose-phosphate-isonérse	100
Fructose 6-phosphate kinase	54
Diphos phosfructaldolase	12
Triosephosphate-isonérase	147
Glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase	331
3-Phosphoglycéro-1-kinase	234
Phosphoglycéromutase	21,4
Enolase	36
Pyruvate kinase	24
Lactico deshydrogénase	133
Glucose - 6 -phosphate deshydrogénase	7
6-phosphogluconate deshydrogénase	18
Glutathion réductase	9
Isocitrate deshydrogénase	3
Deshydrogénase maligne	206
Adénylate kinase	60
Magnésium. A T Pase	60

Tous ces résultats sont dans les limites de la normale.

Bilan d'héolyse = montre (voir tableau)

Bilirubinémie dans les limites physiologiques

Résistance osmotique normale

L La seule anomalie est l'existence d'un revêtement globulaire net non gamma-globulinique, comme on peut en rencontrer dans les anémies hémolytiques à auto-anticorps froids mais l'absence d'autoagglutination à froid et d'iso agglutinines froides font rejeter ce diagnostic. D'autre part, une anémie hémolytique

à auto-anticorps chauds ne peut être affirmée sur la seule notion d'un test de Coombs positif de nature non gamma globulinique, d'autant que le sérum du Malade n'agglutine pas les hématies trypsinisées à 37°.

Ainsi, le premier bilan d'hémolyse s'avère insuffisant à lui seul pour affirmer le diagnostic d'anémie hémolytique auto-immune chez ce nourrisson dont le taux de réticulocytes reste extrêmement bas (1 pour 1.000). Cependant la rapide déglobulisation après transfusion évoque bien un processus hémolytique touchant aussi bien les hématies du Malade que les hématies transfusées.

Le test de Coombs positif, de caractère non gamma-globulinique, fait suspecter une anémie hémolytique auto-immune à anticorps atypiques avec crise aplasique de l'érythropoïèse.

L'enfant est donc mis à un traitement cortisonique avec

Bétamétasone (Betnésol) 1/4 d'ampoule/jour du 18 au 21 Mars

-Betnésol 3/4 d'ampoule + Celestène comp./jour du 22 au 24
soit 4 ng/Kg

-Celestène 5 comprimés/j du 25 Mars au 2 Avril

4 comp. /j du 3 Avril au 6 Avril

3 comp. /j du 7 Avril au 12 Avril

2 comp. /j du 13 Avril au 21 Avril

1 comp. /j du 22 Avril au 30 Avril

-enfin depuis le 1er Mai, Prednisone (Cotancyl) 10mg/j

Pendant cette période, le taux de Réticulocytes se maintient à 1°/oo jusqu'à la fin de Mars puis augmente progressivement et on assiste à une reprise de l'érythropoïèse avec 200 réticulocytes pour 1000 G R le 3 Mai 1965

Parallèlement, le chiffre globulaire se maintient entre 2.300.000 et 3.000.000 et les transfusions peuvent être espacées. Plaquettes et leucocytes restent strictement normaux.

20 Mars 1965 GR : 2.040.000 Hb = 6gr. Ret.

22 GR : 1.700/000 Hb = 5gr,3 Ret 1°/oo

Transfusion de 200 cc de purée globulaire le 23 Mars

25 Mars 1965 GR : 3.180.000 Hb = 9gr,20 Ret 1°/oo

26 GR : 2.890.000 Hb = 8,80 Ret 1°/oo

27 GR : 2.790.000 Hb = 7,70 Ret 1°/oo

29 GR : 2.470.000 Hb = 7,10

1er Avril	GR : 2.300.000	Hb 7,50	Ret 12°/oo
5	2.290.000	7,10	40°/oo
9	2.480.000	8,70	70°/oo
3 Mai	1.630.000	5,60	200°/oo

Transfusion le 7 Mai de 60cc de purée globulaire

le 20 Avril on note une disparition à la Splénomégalie

Le myélogramme du 26 Avril montrait "un frottis de sang médullaire de densité toujours assez faible. Série érythroblastique plus fournie (20%) avec prédominance des formes jeunes"

Celui du 5 Mai au contraire, montre un aspect tout à fait différent : "Transformation de l'aspect médullaire-grains très riches avec très forte érythroblastose (75%) .Tendance macroblastique des éléments où dominent les stades basophiles et polychromatophiles. Aspect très évocateur "d'hémolyse "

Le diagnostic est confirmé par les Tests d'hémolyse du 5 Mai : (voir tableau). Ils montrent en effet

-Hyperbilirubinémie libre

-Réticulocytose importante : 240.000/ mm³

-Résistance osmotique conservée (il existe même une petite population très résistante entraînant une hémolyse totale retardée)

-Revêtement globulaire qui apparaît essentiellement gamma-globulinique

-Parallèlement il existe une auto-agglutination des hématies en milieu macro-moléculaire à 37° (Absente à 4°)

Il s'agit donc d'une anémie hémolytique par auto anticorps chauds

Un troisième bilan d'hémolyse le 28 Mai 1965 confirme un test de Coombs direct de type gamma-globulinique mais Recherche de cellules L.E Négative.

Recherche d'anticorps antinucléaires :

Négative

Après adsorption du réactif anti gamma-globuline sur des globulines

-anti-gamma globuline dilué = Négatif

- " " " large spectre Positif (++)

Le revêtement globulaire est donc fourni à la fois de gamma-globulines et de substances non gamma globuliniques.

Une recherche d'anticorps irréguliers, visant à mettre en évidence une spécificité de l'anticorps libre dans le sérum est effectuée vis à vis d'hénaties porteuses des antigènes de groupe M N S s, P C, C c, D E c, Kk, F y^a, F y^b, Le^a L e^b, etc.....

Quelques soient les hénaties testées, on trouve une réactivité identique au sérum du Malade

-en milieu salin = Négatif à 4°-20°-37°

-sur hénaties papainisées = à 20°=1/16

à 37°=1/32

-sur hénaties trypsinisées = à 37°=1/2

Test de Coombs indirect = positif (+++)

Sous 10mg de Prednisone, l'évolution de l'anémie est la suivante :

11 Mai	GR : 2.470.000	Hb : 8,60	Ret : 80%
17 Mai	2.710.000	9	98°/oo
24 Mai	2.930.000	8,80	100°/oo
28 Mai	1.990.000	7,80	120°/oo
31 Mai	1.820.000	6	100°/oo

Une nouvelle déglobulisation se confirme et la pâleur de l'enfant s'accroît. On pratique une nouvelle transfusion de 80 cc de purée globulaire et on augmente les doses de Prednisone à 20mg

4 Juin	GR : 2.060.000	Hb : 7,10	
10 Juin	1.940.000	7,50	
15 Juin	1.900.000	5,80	Ret : 500°/oo

Transfusion de 80 cc de purée de globules le 20 Juin

21 Juin	GR : 2.350.000	Hb : 7,7
28 Juin	GR : 1.990.000	

Transfusion de 80cc le 1er Juillet

Malgré ces transfusions répétées le chiffre globulaire ne se maintient pas et on était revenu à 10mg de Prednisone depuis le 8 Juin.

La répétition des transfusions due à la gravité de l'hémolyse fait envisager un traitement antinitotique par la 6 Mercaptopurine (Purinóthol) 1/4 de comp./j.

8 Juillet	GR : 1.330.000	Hb : 4,3.
-----------	----------------	-----------

Transfusion de 80cc de purée globulaire.

La rate semble avoir augmentée de volume et est nettement palpable (2 travers de doigt, plus dure que les semaines précédentes).

19 Juillet GR : 980.000 Hb : 3,3 gr

Transfusion le 20 de 80 cc de purée de globules

21 Juillet GR : 2.170.000 Hb : 8

Le bilan d'hémolyse du 13 Juillet 1965 (Voir tableau) montre la
-persistance de l'hyperbilirubinémie libre

-d'une énorme réticulocytose

-d'une discrète fragilité globulaire osmotique moyenne

tous signes montrant la persistance du processus hémolyti-
-que. En effet

-il existe des auto-anticorps incomplets chauds donnant cette fois un
Test de Coombs purément gamma-globulinique, anticorps à la fois fixés sur les
hénaties et libres dans le sérum (agglutination des hénaties trypsinisées positive)

La fréquence des transfusions et les difficultés techniques croissantes
de leur réalisation fait poser l'indication de SPLENECTOMIE pratiquée le 22
Juillet, sous couvert de perfusion de sang et d'une corticothérapie intensive
50mg /j durant deux jours, puis 25mg/j pendant deux jours, ensuite un traitement
de fond est maintenu à la dose de 10mg/jour.

Compte-rendu opératoire (Dr Jaubert de Beaujeu) rate assez grosse
(100gr) rouge foncé.

splénectomie très facile.

Durée 15 minutes ; très bien supportée.

Examen anatomo-pathologique

Le seul témoin de l'hémolyse est une surcharge ferrique; la
rate n'est pas congestive. Les îlots lymphoïdes sont nombreux et légèrement atr-
-ophiques. On est frappé par l'infiltration de la pulpe rouge par des cellules
volumineuses d'aspect réticulaire à noyaux volumineux et irréguliers ainsi que
par une plasmocytose "

La splénectomie a été très bien supportée et l'enfant se
faisait remarquer par son teint rose. En effet la numération montrait

GR 4.400.000

Hb 15gr

Reti 70%/om

Mais 48 heures plus tard, il présente brusquement ce que l'on

interprète comme une hémolyse brutale : syndrome de choc avec vomissements
Les GR ne sont plus qu'à 1.430.000 et les réticulocytes à 650⁰/oo.

L'enfant reste inquiétant 24 heures, puis sans aucune thérapeutique ..
autre qu'une perfusion unique de 80cc de purée globulaire, l'amélioration
clinique est rapidement affirmée tandis que l'état hénatologique s'améliore
discrètement

3 Août GR : 1.520.000 Hb : 6,96 gr

9 Août 1.900.000 7,30 gr

le 10 Août on décide de commencer un Traitement à l'azathiopurine
(Imuran) 1/4 de comp à 100 ng soit 25 ng/j (4 ng /Kg)

13 Août GR : 2.100.000 Hb : 8gr

16 Août 1.950.000 Hb : 6,8 gr

19 Août 1.230.000 Hb : 5,1 gr

Malgré le traitement, l'hémolyse persiste. On porte la dose de Prednisone
à 20ng/jour et on fait une transfusion de 140 cc de purée globulaire.

23 Août GR : 1.210.000 Hb : 4gr

L'état est désespérant. Les urines sont rouges mais il n'y a pas d'hémoglo-
-binurie.

Transfusion de 120cc de purée globulaire et Solumédrol 40ng.

25 Août GR : 2.450.000 Hb : 8,7

27 Août 1.780.000 Hb : 6,80

1er Sept. 1.590.000 5,60

On décide de remplacer progressivement le cortancyl par de l'A C T H .
(25 ng jusqu'au 9 Septembre puis 40ng)

2 Sept GR : 1.500.500 Hb : 4,90

3 Sept 1.250.000 4,3

4 Sept 2.300.000 8

6 Sept 2.500.000 9,2

8 Sept 2.290.000 7,5

10 Sept 1.150.000 4,90

13 Sept 1.000.000 4,30.

Nous sommes obligés à une nouvelle transfusion de 100 cc de purée globu-
-laire.

L'échec de toutes ces thérapeutiques fait dicter une thymectomie préconisée par WILMER et RUSSEL.

L'intervention est fixée au 21 Septembre. On essaie de remonter le chiffre globulaire dans ce but :

15 Sept	GR : 1.470.000	Hb : 5,80
17 Sept	995.000	Hb : 4,40

Transfusion de 140 cc de purée globulaire deux fois soit 280 cc.

18 Sept	GR : 2.580.000	Hb : 8,70
---------	----------------	-----------

Transfusion de 100 cc

20 Sept	GR : 1.000.000	Hb : 4 gr.
---------	----------------	------------

L'état est catastrophique. La température monte rapidement de 38° le 19 Septembre à plus de 40° le 20. L'enfant est perfusé mais malgré la thérapeutique on ne peut éviter le décès de l'enfant.

Cette anémie hémolytique auto-immune rebelle nous a fait pratiquer divers examens chez les parents à la recherche d'une affection du même groupe chez l'un des parents comme il en a été décrit dans la littérature.

Chez le Père

-Test d'agglutination du Latex (Institut Pasteur de Lyon)

Test de Singer et Plotz : l'agglutination de la suspension du Latex DOW sensibilisée par la gamma-globuline humain standard par le sérum du Malade est

Négative

-Electrophorèse des protéines sanguines électrophorèse sur papier

Protéines Totales	76gr/L.
Albumine	59
alpha 1	5
alpha 2	8
bêta	12
gamma	16

Tracé normal.

-Bilirubinémie : 0,5 ng/nl

composée entièrement de Bilirubine Indirecte

-Recherche d'anticorps antinucléaires sur hémocytes de souris:
négative.

chez la mère

-Test d'agglutination du Latex .

Test de Singer et Plotz = Négative

-Electrophorèse des protéines sanguines

électrophorèse sur papier

Protéines totales	77 gr/l
-------------------	---------

albumine	55
----------	----

alpha 1	5
---------	---

alpha 2	9
---------	---

Bêta	12
------	----

gamma	19
-------	----

Tracé subnormal avec une très légère augmentation

des gamma globulines

-Bilirubinémie = 0,6 ng/nl

formée en totalité de Bilirubine indirecte

-Recherche d'anticorps antinucléaires

sur hénocytes de souris = Négative.

	5 MAI	28 MAI
Tests généraux Bilirubine totale : 0,9 ng% -BILIRU indirecte : 0,9 ng Bilirubine directe : 0 Réticulocytes : 240.000/mm ³	1,3 ng% 1,3ng 0 240.000/mm ³	
Résistances globulaires Résistance osmotique Hémolyse initiale : 4,9 Hémolyse terminale : 3,1 Hémolyse 50% : 4,4 Résistance acide : Négatif Résistance Mécanique : Négatif	4,9 1,9 4,3 Négatif Négatif	
Test immunologiques -Test de Coombs direct avec anti-gamma : Positif (+) large spectre : Positif(++) anti-non-gamma : Positif(++) -agglutination des H. trypsinisées : Négative -auto-aggl. à froid(4°) : Négative -autoaggl. à 37° en Alb. : Négative -isoagglutination en M. salin : Négative en M. alb. : Négative	Positif(++) Positif(+++) Positif(+) 1/8 Négative	POSITIF(++++) Positif(++++) Positif(++++) 1/8 Négative

13 Juillet

2,2 ng%

2,2 ng

0

430.000/ mm³

4,9

3,1

4,6

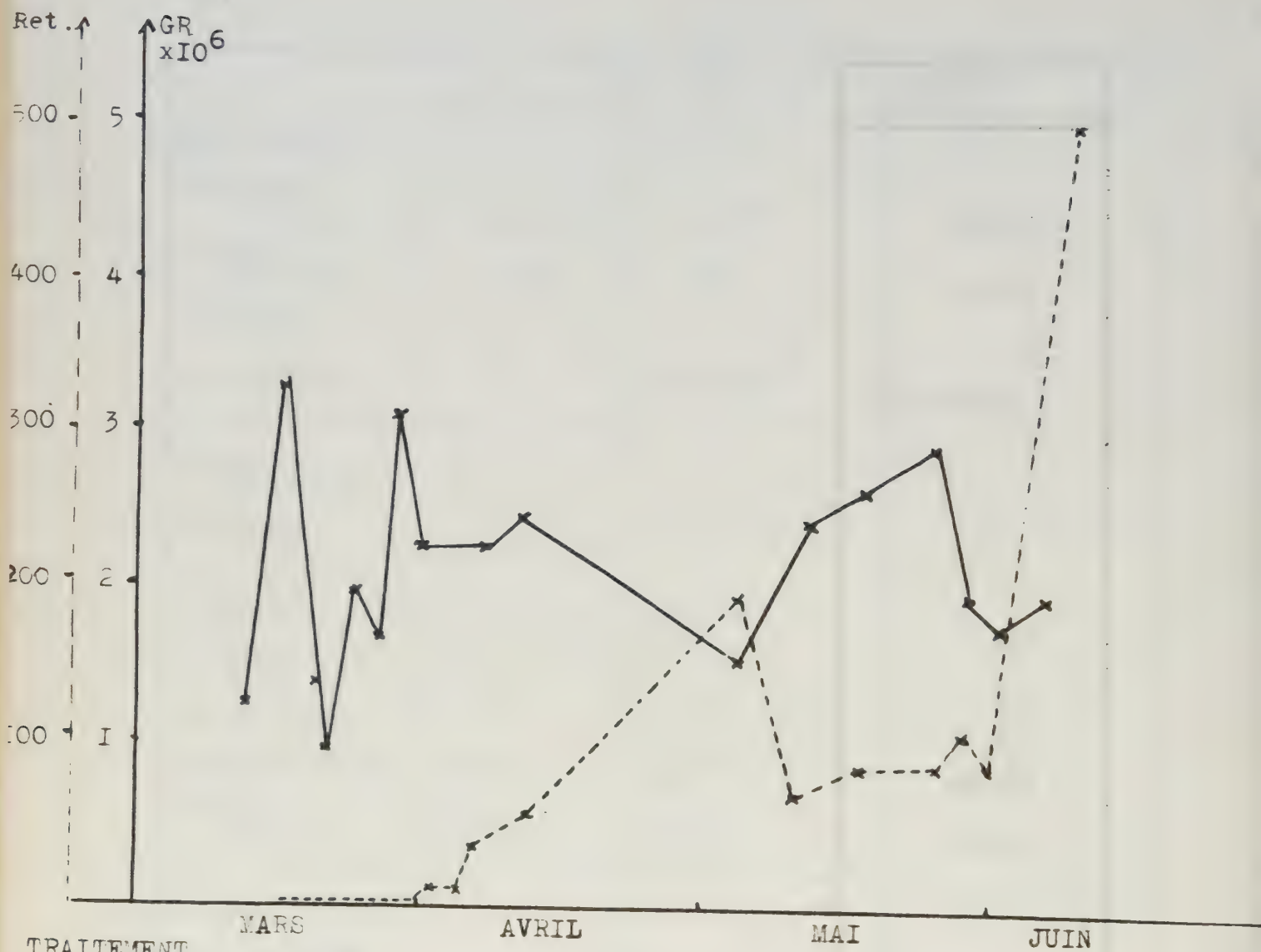
Négatif

Négatif

Positif (+++)
Positif (+++)
Négatif

1/4

Négative.



TRAITEMENT

Transf. sang ↑ ↑ ↑

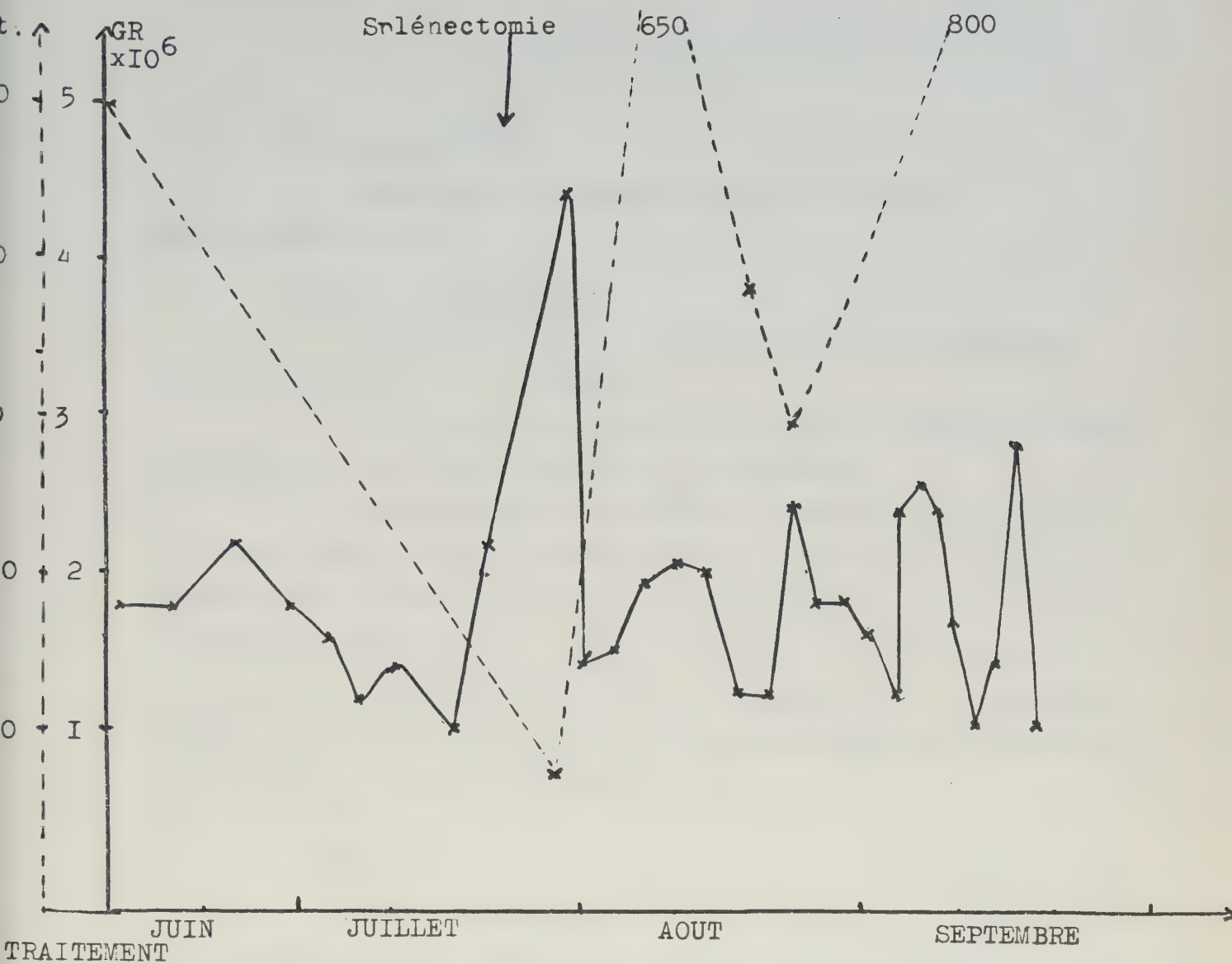
Transf. purée
De globules ↑ ↑

Betnesol

Celestène

Prednisone





Transf.
purée glob

↑ ↑ ↑ ↑↑ ↑↑ ↑↑↑

Fred.

ACTH

Purinethol 25mg/j

Imuran 25mg/j

OBSERVATION IIGUI Nicolas

observation C 7151. Professeur Bernheim Pavillon S
Hôpital Edouard Herriot

Résumé de l'observation

Cet enfant de 8 mois a présenté une anémie hémolytique par auto-anticorps chauds qui se caractérise :

-cliniquement par la brutalité de son début sous forme d'anémie aiguë fébrile, par la mauvaise tolérance des transfusions

-biologiquement par un arrêt de la maturation érythroblastique médullaire pendant une phase initiale de trois semaines ; par des autoanticorps chauds libres et fixés sur les hénaties (gamma-globulines) , par l'absence d'hyperbilirubinémie indirecte malgré l'intensité de l'hémolyse

-du point de vue évolutif, la maladie a duré 10 mois et a résisté à la corticothérapie à dose moyenne (2mg/kg) qui n'a pu éviter une rechute sévère et par une guérison par un traitement corticoïde prolongé à une dose à peine plus élevée (2,mg2 /kg)

Antécédents

Nicolas est le deuxième enfant de parents âgés de 29 et 26 ans. Le père est un paludéen chronique, la mère est en bonne santé. Le frère de Nicolas a 22 mois, n'a jamais été malade? L'interrogatoire ne révèle aucun antécédent familial notable

Nicolas est né le 12 Août 1958 au terme d'une grossesse normale, d'un accouchement eutocique et pesait 3.300 gr. Son développement staturo-pondéral et psycho-moteur est très satisfaisant. Il a été nourri initialement pendant deux mois au sein, puis son alimentation a été diversifiée. Il n'a reçu aucun vaccin.

Histoire de la Maladie

Le 19 Avril 1959, l'enfant est alors âgé de HUIT mois. Son entourage note un peu de pâleur.

Le lendemain 20 Avril l'enfant présente une hyperthermie à 38°9, sans trouble digestif. Il garde bon appétit mais est plus pâle et présente un certain degré de torpeur.

Dans la nuit, il dort mal, s'agite, pleure, semble encore plus pâle.

Le 21 Avril, un médecin est consulté qui en dehors de la pâleur de la fièvre à 38°4 ne note rien à l'examen clinique ; en particulier ni hépato, ni splénomégalie, ni adénopathies.

Une numération globulaire montre :

GR = 1.052.000 Hb = 2,2°/o

L'hospitalisation est décidée d'urgence

-A l'entrée, le 21 Avril 1959

Il s'agit d'un beau nourrisson de 8 mois. La pâleur est impressionnante. On ne note aucun signe pouvant faire évoquer le diagnostic d'hétopathie maligne. La rate est perçue.

L'hétopgramme donne les résultats suivants

GR = 1.400.000

Hb = 2 gr

GB = 10.200

Formule = PN = 65 PE = 2 PB = 1

L = 4 MM = 22 M = 6

érythroblastes = 2 pour 100GB

quelques atypies parmi les monocytes et les noyaux nononucléaires suggèrent chez certains d'entre eux une agression vitale qui font aussi discuter un processus malin.

Le Myélogramme

La ponction spino-vertébrale retire surtout du sang. Rares éléments médullaires sur les frottis en particulier érythroblastes pratiquement absents. Hypoplasie médullaire probable car la ponction médullaire s'est déroulée sans difficulté. Pas d'anomalie notable sur le frottis de sang.

Le bilan d'hétopolyse (voir tableau)

met en évidence un tableau sérologique évoquant une anémie hémolytique acquise par autoanticorps avec un test de Coombs direct très positif neutralisé par des gamma-globulines. Le revêtement globulaire est donc essentiellement gamma-globulinique. Il existe aussi des anticorps libres dans le sérum. On note l'absence d'hyperbilirubinémie indirecte.

Sans attendre ces résultats, une transfusion est faite d'urgence = 250 cc, assez mal supportée = l'enfant est shocké et son état nécessite Percortène et Cédilamide.

Après deux jours de préparation par l'ACTH (12,5 ng/j) on fait une nouvelle transfusion de 125 cc de GR lavés. Elle est mieux supportée que la première. Cependant après 100 cc, l'enfant s'est un peu cyanosé et a présenté du hoquet.

Le 25 Avril, il semble que l'enfant se soit un peu recoloré mais le chiffre globulaire n'est qu'à 2.840.000 avec une Hb à 9,3 gr. La rate n'augmente pas de volume.

On commence un traitement de Prednisone à la dose de 10 ng/j (1mg/kg)

Bilan de coagulation = Normal

plaquettes = 343.000

Myélogramme par ponction tibiale

réaction réticulaire et hémohistioblastique avec des monocytes nombreux et parfois à noyaux atypiques.

La série granuleuse est représentée surtout par ses formes jeunes.

Il existe un net trouble de maturation avec une anerythroblastose quasi totale : la série rouge n'est représentée que par des proérythroblastes et des érythroblastes basophiles ; après ce stade il n'existe pas un seul élément de la lignée.

Plasmocytose nette.

Lignée négacaryocytaire et plaquettes normales. Donc on ne peut qu'affirmer le trouble fonctionnel de la moelle qui a pour conséquence un défaut de maturation relatif de la lignée granuleuse et total de la lignée rouge.

L'enfant présente le 29 Avril au soir une selle grumeleuse et on lui donne un biberon de carottes qu'il vomit et qui déclenche un état syncopal transitoire. L'état hématoLOGIQUE reste stationnaire.

Le 30 Avril G.R. = 2.820.000 H b = 8 gr

On fait une nouvelle transfusion de 150 cc de G.R. lavés bien supportée.

Electrophorèse des protéines sanguines

protéines totales = 73,5 gr/litre

Albumine = 50,7 %

Alpha 1 = 4,1

Alpha 2 = 11,9

Beta = 14

Gamma = 18,7

donc une légère élévation des alpha 2 globulines.

Déviations du complément pour Oreillon-Herpès = Négatives

1er Mai G.R. = 3.140.000 H b = 9 gr,60

4 Mai G.R. = 3.160.000 H b = 10 gr,70

Myélogramme = 5 Avril

L'aspect est identique au myélogramme précédent.

9 Mai G.R. = 3.180.000 H b = 10 gr Ret = 3,6 %

15 Mai G.R. = 3.450.000 H b = 10gr,40

G.B. = 11.500 P N = 42 P E = 3 L = 37 M = 9

M M = 7 Plasma 2

Le myélogramme montre alors une disparition du blocage érythroblastique : il y a de très nombreux érythroblastes polychronatophiles et orthochronatiques. Toutefois il persiste des éléments intermédiaires.

Présence de Monocytes et de Moyens Mononucléaires sans forme anormale.

Donc, très grosse amélioration.

L'état clinique est satisfaisant. L'enfant a bonne mine, la rate n'a pas augmenté de volume.

On décide de diminuer progressivement la dose de Prednisone à 7,5mg puis 5mg et l'enfant étant de famille médicale, on autorise sa sortie.

3 Juin (5mg de Prednisone)

G.R. = 4.400.000

H b = 14,4 gr

Depuis le 10 Juin : 1 comprimé et demi de Dexamethazone (DECTANCYL)

27 Juin : G.R. = 3.900.000

H b = 12,16 gr

L'enfant est revu en consultation. Son état est très satisfaisant. La rate n'est pas perçue. On diminue la Dexamethazone à 1 comprimé par jour.

Erythrocytémie

G.R. = 4.040.000

H b = 79 % - 12,64 gr V G = 0,98

Hématocrite = 40 % - Volume globulaire Moyen = 100 μ^3

C C H M = 31 %

Tests d'Héolyse (voir tableau) sont inchangés au bout d'un mois d'évolution: existence d'un test de Coombs direct et indirect positif ainsi que d'une agglutination par le sérum du malade des G.R. trypsinisés.

Malgré le 1er Juillet G.R. = 4.260.000, l'héolyse persiste comme le montre le myélogramme par ponction d'une apophyse vertébrale.

Grain cellulaire faible, composé pour 50 % d'erythroblastes de tous stades.

On poursuit le traitement avec $\frac{1}{2}$ comprimé de Dectancyl.

23 Juillet : G.R. = 3.330.000 H b = 55 %

Le 1er Septembre l'enfant est un peu grognon.

Le 2^{au} soir, il présente un clocher fébrile à 39,5°

Le 3^e au matin, la fièvre est toujours à 39°.

Il semble que la pâleur apparue très progressivement les jours précédents se soit accentuée.

L'enfant est réadmis dans le Service.

La pâleur est très marquée, surtout au niveau des mains, des pieds, des muqueuses.

L'examen clinique met en évidence une rate franchement pathologique, débordant le rebord costal de 2 travers de doigts. Il n'y a ni hépatomégalie ni adénopathies.

On perçoit un petit souffle systolique mesocardiaque.

L'hémogramme montre :

G.R. = 2.020.000

H b = 5,28gr

G B = 8.100

P N = 57 P E = 2 L = 34 M M = 5 M = 1

plaquettes = 121.490 000 erythrobl. = 2 Plasmoc = 1

Après prélèvement de sang pour examens complémentaires, on fait d'urgence une transfusion de 200 cc de sang. Au bout d'un quart d'heure l'enfant est agité et cyanosé, la fièvre monte à 41,1.

Grâce au traitement symptomatique, tout rentre rapidement dans l'ordre.

Le lendemain on note un subictère des conjonctives et de la peau, des urines très foncées.

Le chiffre globulaire est inchangé : 2.020.000

On commence un traitement de 15 ng de Prednisone par jour (1,3 mg/Kg de poids/J)

Bilan d'Hémolyse (voir tableau)

Confirme la rechute de l'anémie Hémolytique par auto-anticorps chauds avec anticorps fixés et libre dans le sérum au taux toléré de 1/64.

La seule particularité est l'absence d'Hyperbilirubinémie indirecte comme au 1er épisode.

D'autre part il s'agit d'un pan-anticorps sans spécificité actuellement décelable.

L'état de l'enfant s'améliore :

7 Septembre	G.R. 2.730.000	H b = 10,4gr
11 "	G.R. 3.470.000	H b = 11,8gr
28 "	G.R. 4.310.000	H b = 13,7gr

et il quitte le Service le 29 Septembre avec un traitement de 15 ng de Prednisone.

Il est revu un mois plus tard le 26 Octobre son état est satisfaisant. La rate n'est plus perçue.

G.R. = 4.660.000

H b = 15,6 gr

On diminue la Prednisone à 10 ng.

Le 30 Novembre l'enfant va toujours très bien.

G.R. = 4.150.000

H b = 14,4 gr

Le Bilan d'Hémolyse (voir tableau) s'est normalisé presque totalement : il persiste cependant un test de Coombs direct discrètement Positif.

On poursuit la Prednisone à la dose de 5 ng. Cette dose semble bien tolérée et un mois plus tard, l'aspect cushingoïde du visage a presque disparu. L'état général est très satisfaisant. L'enfant se développe normalement.

Le 8 Février

GR : 4.140.000

Hb : 84%

Le bilan d'hémolyse (voir tableau) s'est totalement normalisé hormis cette fois une légère augmentation de la Bilirubine indirecte.

Le traitement de Prednisone est poursuivi à la dose de 5 ng/jour jusqu'au 14 Mai 1960. L'état de l'enfant est parfait.

Il n'a pas été revu depuis.

27 JUIN

3 SEPTEMBRE

Bilirubine totale

Bilirubine

indirecte : non augmentée : non augmentée : 0,4 ng/100 ml

Bilirubine

directe : 0 : 0 : 0

Résistance

osmotique

Héno lyse
initiale : 4,8 : 4,2 : 4,6Héno lyse
terminale : 5,6 : 3 : 3,4

Résistance

mécanique : Normale : Normale : Normale

Résistance

acide : Normale : Normale : Normale

Test de Coombs

direct : Positif(+++) : Positif(+++) : Positif 1/64

après absorp-
-tion sur des
gamma globuli-
nes

: Négatif : Négatif : Négatif

Test de Coombs

indirect : Positif : Positif : Positif

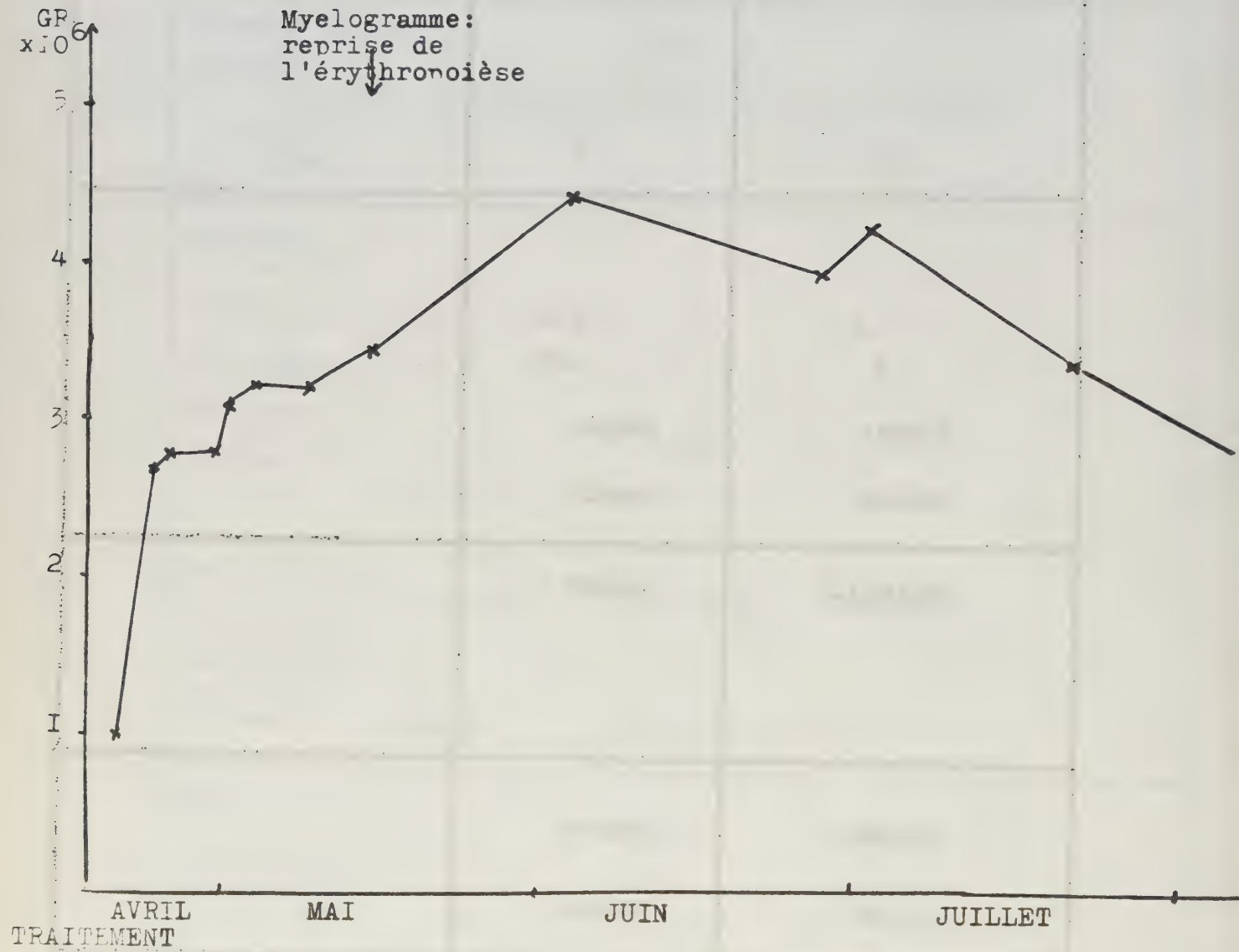
Agglutination
des Hématies
trypsinisées

: 1/8 : 1/8 : 1/64

Agglutinines

froides : Negative : Négative : Négative

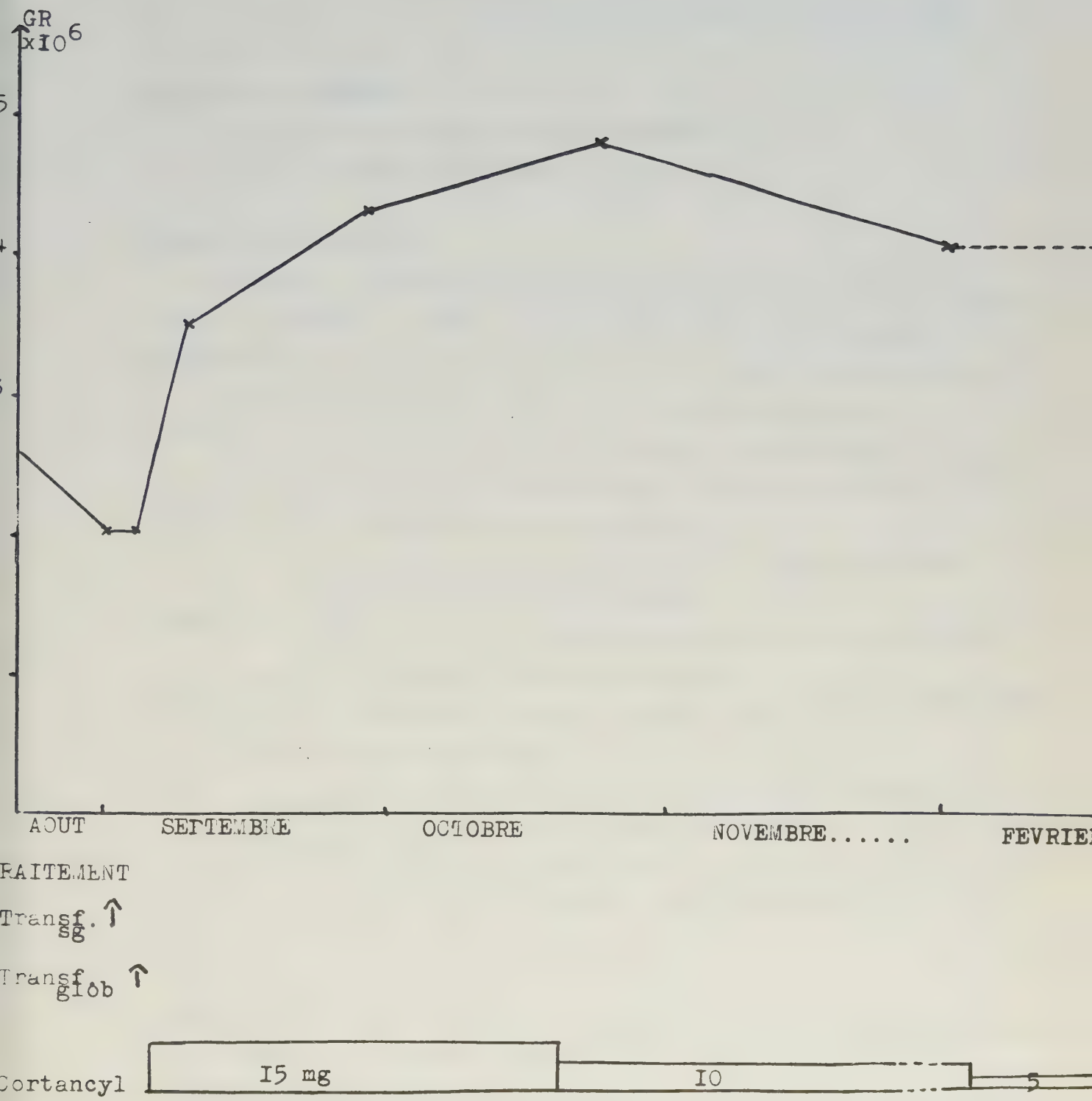
30 NOVEMBRE	8 FEVRIER	
0	0	
4,6 3 Normale Normale	4,8 2,8 Normale Normale	
Positif(+)	Négatif	
Négatif Négatif	Négatif Négatif	



Transf. $\uparrow$
 Transf. glob $\uparrow \uparrow \uparrow$
 ACTH $\uparrow \uparrow$

Cortancyl 10 7 5

Dectancyl 1 1/4 1 1/2



BLA Patrick.

Observation 6036.Clinique Médicale Infantile A

Professeur JEUNE.Hôpital Debrousse LYON

Résumé de l'observation

Cet enfant a présenté un premier épisode hémolytique à l'âge de 18 mois traité par Prednisone (2 mois) et acide folique.Trois mois plus tard,une rechute survient traitée par transfusions ; acide folique et fer sont alternés.

Après 9 mois d'évolution,l'enfant présente une crise réticulocytopénique transitoire sans retentissement notable sur le chiffre globulaire.

18 mois après le premier épisode ,à la suite d'un état grippal où les sérologies virales ont permis d'incriminer une affection à adénovirus,l'enfant présente une crise hémolytique qui se caractérise :

-cliniquement par des vomissements et des douleurs abdominales associées à la pâleur et à une hépato-splénomégalie.

-biologiquement,par un revêtement globulaire gamma globulinique typique d'anémie hémolytique à auto-anticorps chauds.

Le traitement de prednisone à la dose de 2 mg/Kg a permis une nette amélioration et est arrêté au bout de trois mois.

11 mois plus tard, une nouvelle rechute traitée par la prednisone à la dose de 2,2 mg/Kg.Après disparition des autoanticorps libres dans le sérum,un isoanti-corps E a pu être mis en évidence.Après 2 mois de traitement,le Test de Coombs direct se négative et l'on a pu interrompre toute thérapeutique un mois plus tard.

Antécédents

Patrick est le premier enfant de parents en bonne santé.Le père est âgé de 32 ans,la mère de 29 ans.

Le grand'père paternel a été opéré il y a quelques années d'une lithiase vésiculaire pigmentaire ce qui nous amena à faire des examens biologiques chez lui ainsi que chez les parents de Patrick.

Patrick est né le 3 Novembre 1961 d'un accouchement provoqué pour grossesse prolongée 15 jours après terme. Il pesait 3.550 gr. La période néo-natale s'est déroulée sans incident. Il a été nourri partiellement au lait maternel durant deux mois puis son alimentation a été diversifiée. Son développement staturo-pondéral et psycho-moteur a été tout à fait normal.

Il a reçu la vaccination Jénérienne en février 1962 dont le résultat a été positif.

Histoire de la maladie

semble remonter à l'âge de 18 mois. Les parents notent une pâleur et une baisse de l'état général qui amène l'hospitalisation à l'Hôpital de la Tronche (Grenoble-Isère) dans le service du D^r Beaudoin, le 25 Juin 1963

L'examen objectif note :

- un subictère conjonctival
- un oedème des paupières
- une hépatomégalie à 3 T D D
- des ecchymoses sur les 2 avants-bras et sur l'hypocondre gauche.

Les examens de laboratoires montrent:

- une anémie à 1.690.000 GR/mm³.
GB : 9.000 (PN : 13 PE : 20 GL : 29
PL : 46 M : 10)
- des urines foncées sans albuminurie mais urobilinurie
- Bilirubine totale : 26 mg dont Bilirubine directe : 6 mg
- Fer sérique : 0,55 gamma /100 ml de sérum.
- Héoglobine alcalino-résistante : 3,2%
- Myélogramme (28-6-63)

"Moëlle d'anémie hémolytique avec érythroblastose très marquée avec parfois nette atypie des érythroblastes"

-Résistance globulaire osmotique :

H_i : 7,5 H_t : 4,5 H 50% : 4,8

donc très diminuée

L'évolution hématologique est la suivante

-28 JUIN GR : 1.935.000

29 JUIN : transfusion de 100 ml de sang total

-1^{er} JUILLET GR : 2.280.000

3 JUILLET : transfusion de 80 ml de sang total

-9 Juillet GR : 2.850.000 Retic. 170°/oo

Un traitement corticoïde est institué (les doses ne nous ont pas été précisées) associé à l'hémothérapie et à l'acide folique (Foldine).

-Le 24 Septembre 1963, rechute brutale de l'anémie

Patrick est à nouveau hospitalisé à Grenoble.

A l'examen on note alors une splénomégalie.

L'hémogramme montre

GR : 2.000.000

Hb : 9,28gr

GB : 7.300 (PN : 52 . PE : 1 . GL : 12 . PL : 31

M : 1)

Bilirubine totale : 4ng Bilirubine indirecte : 2 ng

Bilirubine directe : 2 ng

Fer sérique : 115 ng /100 ml

L'enfant ne reçoit qu'une transfusion

7 Octobre GR : 2.230.000 Hb : 9,60 gr

GB : 11.000 (PN : 45 . PE : 2 . GL : 15 .

PL : 29 . M : 9)

15 Octobre GR : 3.380.000

6 Novembre GR : 3.350.000

Hb : 11,2 gr

20 Novembre GR : 3.470.000

Hb : 11,3 gr

29 Novembre GR : 3.820.000

Hb : 10,40 gr Ret. : 6%

L'examen montre une splénomégalie à 2-3 TDD et une

hépatomégalie discrète

Fer et Foldine sont alternés

4 Décembre GR : 3.480.000

HB : 11,3 gr

15 Décembre GR : 3.820.000

Hb : 10,8 gr Ret : 6%

3 Janvier GR : 3.700.000

Hb : 11 gr Ret : 5%

GB : 7.250 (PN : 19 . PE : 5 . PB : 1

GL : 10 . PL : 60 . M : 5).

13 Janvier GR : 3.350.000

Ret. : 3%

30 Janvier GR : 3.800.000

Ret. : 3%

12 Février GR : 3.860.000

Ret. : 4%

arrêt du traitement de Foldine et fer.

5 Mars GR : 4.000.000 Ret. : 2%
 18 Mars GR : 4.480.000 Ret. : 0,5%
 1er Avril GR : 4.150.000 Ret. : 0,5%

La rate est perçue. Il n'y a pas de gros : foie.

L'enfant est envoyé à Villars de Lans durant
trois mois.

1er Juillet

GR : 3.720.000 Ret. : 3%

9 Juillet GR : 3.600.000 Ret. : 4%

L'enfant est pâle. La rate est perçue inchangée.

Il n'y a pas d'hépatomégalie.

Il a grossit de 2 kg en 7 mois et grandit de
6,cm5.

On prescrit du ~~Fumerate~~ Ferreux et Foldine.

12 Août GR : 4.370.000 Ret. : 10%

2 Octobre GR : 4.250.000 Ret. : 1,5%

1ER Décembre GR : 3.560.000 Ret. : 10%

L'enfant est adressé à la clinique Médicale Infantile le 3 décembre 1964 CAR? depuis 10 jours, il présente des vomissements après les repas, des douleurs abdominales. D'autre part l'interrogatoire des parents nous apprend qu'il a présenté récentement un état grippal, pour lequel il a reçu des suppositoires de Rectoseptal contenant de l'Oxyquinoléine.

-l'examen objectif révèle :

-une splénomégalie à deux travers de doigt

-une hépatomégalie d'un travers de doigt.

-il n'y a pas de purpura, pas d'adénopathie

périphérique? Le reste de l'examen est négatif.

-L'hémogramme montre :

GR : 2.130.000 Hb / 6,40gr

Réticulocytes : 112°/oo (230.000/mm³)

GB : 5.700 PN : 43 . PE : 1 . GL : 40 . PL : 13

M : 3

-Tests d'hémolyse (voir tableau) montre qu'il existe

-une hyperbilirubinémie
 -une réticulocytose importante
 -une fragilité globulaire, surtout mécanique.
 -un revêtement globulaire abondant, formé de gamma-globuline : ce sont des autoanticorps responsables de l'auto-agglutination des globules rouges à 37° en présence d'albumine et agglutinant de iso-hématies trypsinisées.

La sérologie permet donc d'affirmer l'anémie hémolytique acquise par auto-anticorps chauds.

Enfin, il faut signaler qu'il y a eu une erreur de groupage Rhésus : en effet cet enfant est Rhésus négatif et l'auto-agglutination des hématies a entièrement faussé le groupage mais sur sérum anti-Rhésus complet en milieu salin a permis d'établir qu'en fait le Rhésus était négatif.

D'autres examens biologiques ont été pratiqués :

-Bilan enzymatique globulaire

	Malade	NORMALE adulte	écart-type
Hexokinase	3,2	1,7	± 0,25
Phosphoglycomutase	6,5	7	± 0,8
Glucose-phosphate-isonérase	123	89	± 7
Fructose6-phosphate kinase	59	17,7	± 2,2
Diphos phosfructaldolase	21,2	5	± 0,5
Triose-phosphate-isonérase	292	628	± 96
Glycéraldéhyde-3-PHdeshydrogénase	540	413	± 51
3-Phosphoglycéro-1-kinase	781	512	± 59,1
Phosphoglycéromutase	101	75,2	± 16,9
Enolase	34,5	37,5,	± 5,7
Pyruvate kinase	32	41,7	± 6,3
Lactico deshydrogénase	300	270	± 36,7
Glutation réductase	10,9	9,7	± 1,3
Isocitrate deshydrogénase	3,2	2,1	± 0,3
Deshydrogénase malique	291	244	± 36,2
Adénylate kinase	5 21	107	± 85
Magnésium.A T Pase	53	33,1	± 3,8
Glucose-6-phosphate deshydrogénase	10	7,7	± 2,3

	Malade	Normale adulte	écart- type
6 phosphogluconate deshydrogénase	21,4	7,7	± 0,8

Conclusion : Bilan normal

Recherche de leuco et de Thrombo-agglutinines : Négative

Test indirect de consommation de l'antiglobulins sur plaquettes
(recherche des anticorps incomplets antiplaquettes: 1/64 , témoin : 1/64

≡Négatif

-Erythrocytonétrie

GR : 2.680.000

Dosage de l'hémoglobine : 53% 8,48 gr VG : 1

Hématocrite : 27%

Volume globulaire moyen : 100 μ^3

CCHM : 31%

Courbe de Price-Jones : 60% des globules rouges ont un
diamètre globulaire moyen de 6 μ .

-Hémoglobine alcalino-résistante : 3%

-Electrophorèse de l'Hémoglobine : Normale

- Recherche d'anticorps antinucléaires sur leucocytes humains :

Négatif

Sans attendre tous ces résultats, l'enfant a été mis à un traitement de
Prednisone : 30 ng/j. 2 ng/Kg/j.

L'évolution de l'anémie est la suivante :

7 Décembre	GR : 2.350.000	Hb : 7,10 gr
10 Decembre	GR : 2.460.000;	Hb : 8,70 gr
14 Décembre	GR : 3.280.000	Hb : 10,20 gr
17 Décembre	GR : 2.820.000	Hb : 10,70 gr

De nouveaux tests d'hémolyse (voir tableau) montrent qu'il persiste

-l'hyperbilirubinémie libre

-la forte réticulocytose

-la fragilité globulaire

-les auto-anticorps "chauds" à la fois fixés et libres dans le

sérum.

Ces tests permettent d'éliminer le rôle de l'oxyquinoline ; ainsi qu'un trouble d'origine familiale car un 2ème bilan chez le grand-père et le père de l'enfant est négatif.

Réactions de fixation du complément

1er sérum = adeno virus = 1/16

2er sérum = " " = 1/128

cette augmentation du taux des anticorps permet d'affirmer une infection récente et l'épisode "grippal" qui a précédé la rechute de l'anémie semble donc due à un adenovirus.

Les réactions sont négatives pour

- les hémagglutinines à froid
- la grippe A et B
- l'ornithose
- les myxovirus parainfluenzae 1, 2 et 3
- le virus R.S.
- la polio type 1, 2, 3.
- l'herpès
- les oreillons

Recherche de spécificité de l'auto-anticorps

Il n'a pas été trouvé de spécificité de l'anticorps libre : il s'agit d'un "pan anticorps" qu'on peut donc identifier avec la gamma-globuline revêtant les hématies.

L'enfant quitte le Service le 16 Décembre 1964 en bon état général. La splénomégalie persiste un peu moins grosse qu'à l'entrée, débordant d'environ un travers de doigt le rebord costal. Il poursuit un traitement de 30 mg de Prednisone par jour jusqu'au 28 Décembre : G.R. = 4.280.000

Cette dose est abaissée de 5 mg tous les 10 jours

13 Janvier 1965 / G.R. = 3.860.000

On maintient 15 mg de Prednisone durant 15 jours puis 10 mg 15 jours.

26 Février : G.R. = 4.910.000 H b = 96 % V G = 0,88

G B = 9.000 (P N = 47, P E = 3 - G L = 13 P L = 27, M = 10)

Reticulocytes = 4 %

Le traitement est arrêté.

Le 21 Octobre 1965 l'état général de l'enfant est satisfaisant :

Taille : 101 cm soit + 6 cm depuis décembre 1964.

Poids : 17 Kg soit + 2.200 gr depuis décembre 1964.

L'examen sonatique est entièrement négatif.

6 Novembre 1965 : G.R. = 3.680.000

18 Novembre 1965 : G.R. = 4.700.000

7 Janvier 1966 : G.R. = 4.200.000 H b = 13,6 gr

Mais le 14 Janvier G.R. = 2.200.000

Une nouvelle rechute de l'hémolyse est donc survenue, avec pâleur subite.

L'enfant est réhospitalisé à la clinique Médicale Infantile le
15 Janvier 1966.

A l'entrée la température est à 38°

L'examen clinique montre une splénomégalie à deux travers de doigt.

Il n'y a pas eu d'épisode grippal, aucune angine dans les jours précédant la rechute.

L'hémoграмme met en évidence une anémie importante à :

G.R. = 1530.000

H b = 5,7 gr

G B = 14.500 (P N = 47 - P E = 2 - L = 41 - M M = 7 - M = 3)

Réticulocytes = 120 %

D'emblée le traitement corticoïde est repris à la dose de 40 mg de Prednisone (CORTANCYL) par jour (272 mg/Kg) associé à 40 mg de SOLUMEDROL intra-veineux/J durant les deux premiers jours et à la SIGMAMYCINE (1 gramme par jour)

Le bilan d'hémolyse confirme la rechute (voir tableau)

Il existe en effet une hyperbilirubimémie libre, une augmentation de la fragilité globulaire, une réticulocytose traduisant l'hémolyse due à des auto-anticorps chauds, de nature gamma-globulinique à la fois fixés sur les hématies et libres dans le sérum.

Recherche d'hénoglobine dans les urines : négative mais présence d'Urobiline(+)

Fixation de complément :

- adénovirus plus petit ou égal à 8

Ce taux est sans signification actuelle.

- réaction négative pour :

Hénagglutinines à froid

Mycoplasma pneumoniae (agent de Eaton)

Grippe A et B

Ornithose

Hyxovirus parainfluenzae 1.2.3

Virus respiratoire syncytial

Prélèvement pharyngé : pas de virus décelable

Prélèvement de selles : pas de virus décelable

- le 16 Janvier : G.R. = 1.590.000 H b = 5,2 gr

- le 17 Janvier : G.R. = 1.450.000 H b = 5,7 gr

Transfusion de 250 cc de sang total

- le 18 Janvier : G.R. = 2.510.000 H b = 8,4 gr

G B = 14.300 (P N = 70 - L = 22 - M M = 7 - M = 1)

erythroblastes = 8

Arrêt du Solumédrol ; poursuite du traitement Prednisonique.

- le 19 Janvier : G.R. = 2.490.000 H b = 7,9 gr

- le 20 Janvier : G.R. = 2.220.000 H b = 8,4 gr

On décide une nouvelle transfusion de 150 cc de globules rouges pour tenter de ramener l'H b à un taux supérieur à 10 gr.

- le 21 Janvier : G.R. = 3.330.000 H b = 11,3 gr

- le 22 Janvier : G.R. = 3.310.000 H b = 10,8 gr

L'état de l'enfant est très satisfaisant. A noter que la rate n'est plus perceptible à la palpation.

- le 24 Janvier : G.R. = 3.120.000 H b = 11,3 gr

- le 25 Janvier : G.R. = 3.420.000 H b = 10,6 gr

Réticulocytes = 10 ‰

On décide de diminuer la Prednisone à 30 mg/jour.

- le 27 Janvier : G.R. = 3.240.000 H b = 11,8 gr

- le 28 Janvier : G.R. = 3.160.000 H b = 11,4 gr

- le 29 Janvier : G.R. = 3.410.000 H b = 12 gr

Réticulocytes = 15 ‰

- le 2 Février : G.R. = 3.770.000 H b = 12,1 gr

G B = 8.000 (P N = 54 - P E = 1 - L = 46 - M M = 8 - M = 1)

- le 7 Février : G.R. = 3.610.000 H b = 12 gr

Réticulocytes = 10 ‰

- le 8 Février, la dose de Prednisone est ramenée à 25 ng par jour.

- le 11 Février : G.R. = 3.780.000 H b = 13,1 gr

G B = 6.800 (P N = 52 - L = 35 - M M = 13)

plaquettes = 185.000

réticulocytes = 10 ‰

L'enfant quitte l'hôpital le 12 Février en excellent état général. La rate n'est pas perceptible à la palpation, le foie déborde d'un travers de doigt le rebord costal. Le faciès est un peu cushingoïde mais l'enfant n'a grossi que de 150 gr en un mois.

Un traitement de 20 ng de cortancyl par jour est poursuivi à domicile.

Test de Coombs direct : Positif (+)

Bilinubine totale = 0,4 ng/100 nl de sérum formé en totalité de Bilinubine indirecte.

Donc la positivité du test de Coombs s'est nettement atténué après un mois de traitement corticoïde. Il n'y a plus d'auto-anticorps libres dans le sérum et on peut alors reconnaître la présence d'un iso-anticorps anti - E (actif vis-à-vis des globules E, sans action vis-à-vis des globules et vis-à-vis des globules du malade.

- le 22 Février 1966 : G.R. = 4.320.000 H b = 85 %

Réticulocytes 3 ‰

G B = 7.760 (P N = 58 - P E = 1 - L = 37 - M M = 4)

- le 23 Février : on passe à 15 ng de Prednisone par jour. Le faciès est cushingoïde et l'enfant a pris 2 kg en trois semaines.

- le 3 Mars 1966 : G.R. = 4.180.000 H b = 13,6 gr

Au bilan d'hémolyse (voir tableau) aucune anomalie ne peut plus être notée. Il n'y a plus d'auto-anticorps décelables et on peut affirmer la guérison sérologique après 12 semaines de traitement corticoïde.

On diminue encore les doses de Prednisone à 10 ng/jour.

le 19 Mars 1966 : G.R. = 3.790.000 H b = 13,44 gr

G B = 6.700 (P N = 40 - L = 52 - M M = 5 - M = 3)

Réticulocytes = 1 ‰

L'état général est un peu moins bon. L'enfant présente quelques vomissements, un faciès nettement cushingoïde. L'examen clinique est négatif.

On poursuit 5 ng de cortancyl par jour.

- le 24 Mars 1966 : G.R. = 3.790.000 H b = 11,40 gr
 G B = 7.300 (P N = 40 - L = 39 - M M = 20 - M = 1)
 Rétic. = 5 ‰

Le traitement est arrêté le 12 Avril.

L'enquête familiale nous a amené à pratiquer les examens suivants :

1) chez le grand père :

- G.R. = 4.600.000

H b = 11,5 gr. 76 % V G = 0,78

Hématocrite = 45

Réticulocytes = 17.000/1M3

G B = 5.700

(P N = 70 - P E = 2 - G L = 6 - P L = 5 - M = 16 - G M = 1)

Plaquettes = 180.000

- Fer sérique = 115 /100 nl de sérum

- Bilirubine totale = 4 ng/l dont

Bilirubine directe = 2

Bilirubine indirecte = 2

non augmentée à un 2ème examen en Décembre 1964.

- Résistance globulaire osmotique.

Hémolyse initiale = 5

terminale = 3,3

50 % = 4,6

- Test retrouvé respectivement à 4,3 - 2,8 et 3,7

Test de Coombs négatif (décembre 1964 à un 2ème examen)

- Erythrocytémie

* volume globulaire moyen = 98 μ^3

* diamètre " moyen = 6,72 μ

* C C H M = 26

- Teneur moyenne en hémoglobine = 32

- Epaisseur moyenne = 2,8 μ

- Indice de sphéricité = 0,41

- Indice d'épaisseur = 1,5

- Hémoglobine alcalino-résistante : moins de 2 %

Donc bilan sensiblement normal.

2) chez le père :

- G.R. = 4.100.000

H b = 12,5 gr 84 % V G = 0,96

Hématocrite = 43

Réticulocytes = 18.000/mm³

G B = 7.000

P N = 59 - P E = 1 - P B = 1 - G L = 13 - P L = 7 - M = 18 -

G M = 1

plaquettes = 180.000

- Bilirubine totale = 6 ng/l dont

Bilirubine directe = 1

Bilirubine indirecte = 5

retrouvé à 7 ng/l (Bilirubine indirecte) à un 2ème examen en décembre 1964.

- Résistance globulaire osmotique :

Héololyse initiale = 5,5

terminale = 3,5

50 % = 4,3

à un 2ème examen respectivement 4,3 - 2,8 et 3,7

- pas de microsphérocytes Test de Coombs négatif (décembre 1964)

- Hénoglobine alcalino résistante = moins de 2 %

3) chez la mère :

- G.R. = 4.400.000

H b = 11,75 gr 78 % V G = 0,84

Hématocrite = 42

- G B = 5.700

P N = 60 - P E = 3 - P B = 1 - G L = 14 - P L = 6

M = 13

G M = 3

plaquettes = 170.000

- Bilirubine totale = 6 ng/l dont

Bilirubine directe = 1 ng

Bilirubine indirecte = 5 ng

- Résistance globulaire osmotique

héololyse initiale = 5

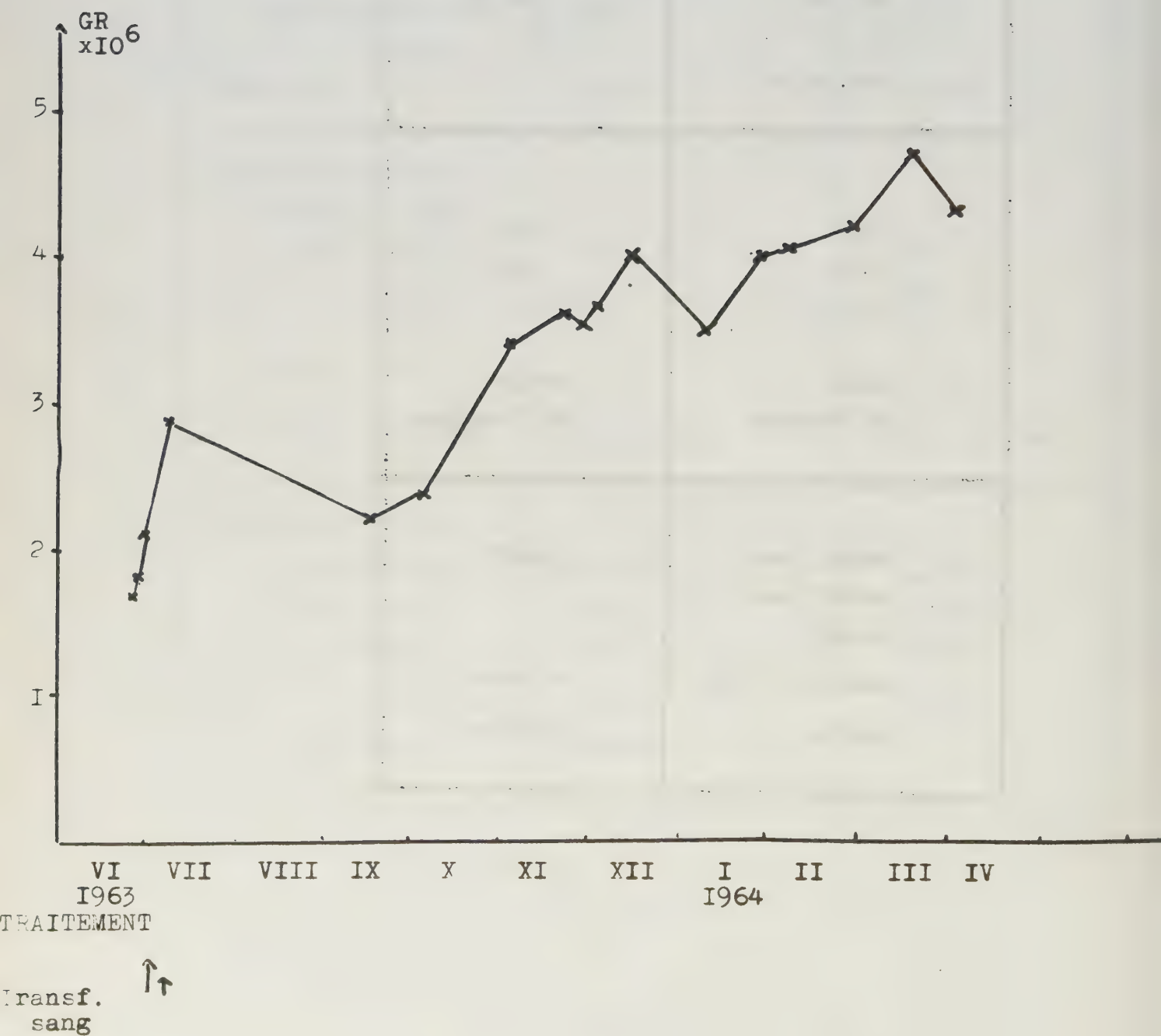
terminale = 3,5

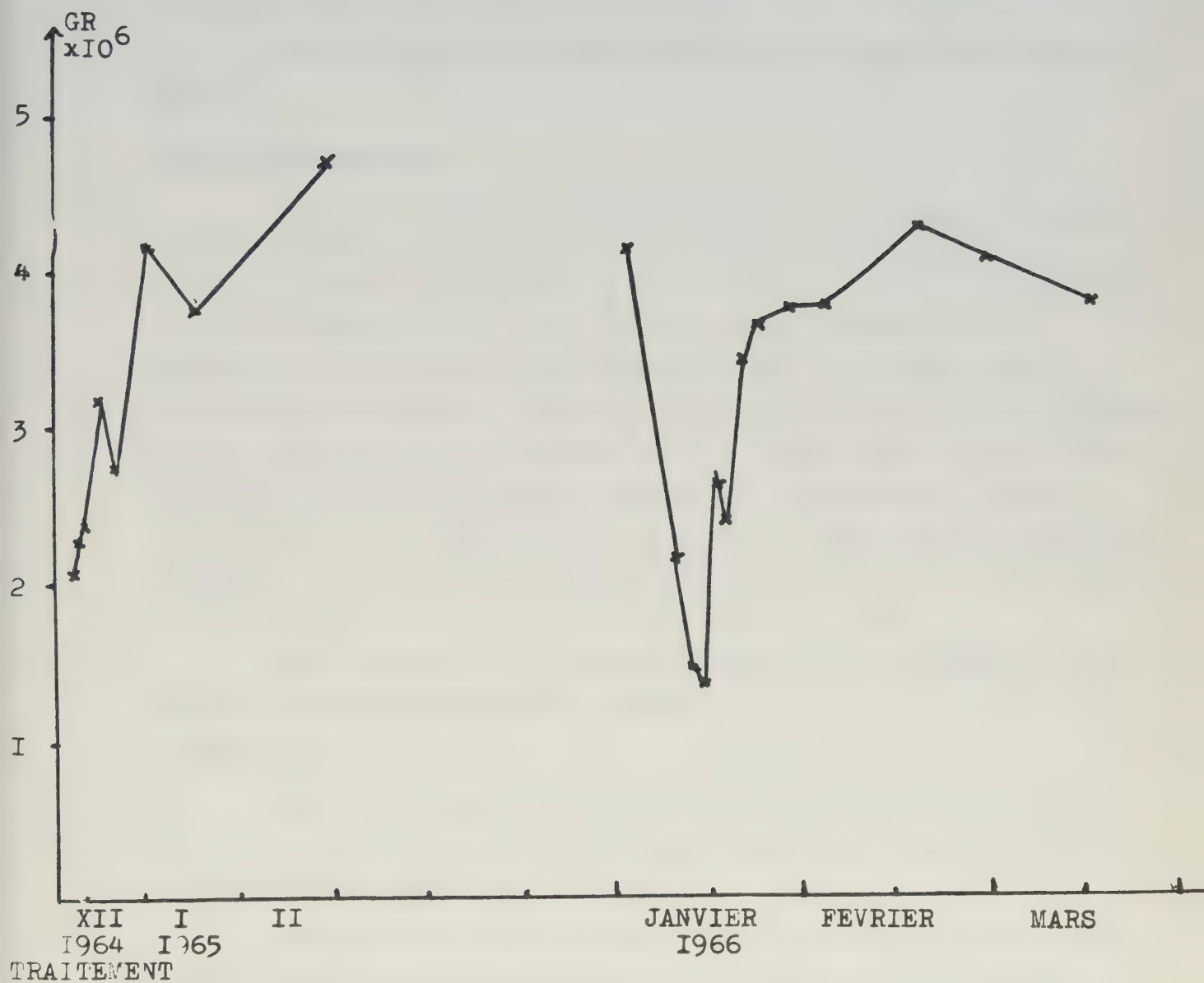
50 % = 4,2

	4 DECEMBRE 1964 (3 ^e épisode hémolytique)	17 DECEMBRE
Bilirubine totale	1,8 ng / 100 ml	1,7 ng
Bilirubine indirecte	1,8 ng	1,7 ng
directe	0	0
Réticulocytes	310.000/ mm ³	560.000/ mm ³
Résistances globulaires		
Résistance osmotique		
Hémolyse initiale	5,8	5,8
terminale	2,8	2,8
50%	4,3	4,3
Résistance acide (Crosby)	Normale	Normale
Résistance Mécanique	25% d'Hémolyse	19% d'Hémolyse
Test de Coombs direct	+++ (+++)	
-R. anti-gamma glob.	Positif (+++)	Positif (++)
-R. large spectre	Positif (+++)	Positif (+++)
-R. anti non gamma	Négatif	Négatif
Aggl. des H. trypsinisées	Positive > 1/8	Négative
auto aggl. à froid	Négative	

15 JANVIER (4 ^e épisode hémolytique)	3 MARS
2,7mg 2,7 mg 0 167.000/mm ³	0,4 ng 0,4 ng 0
5,8 2,8 4,6 Normale 27% d'Hémolyse	4,6 2,8 4 Normale 9% d'Hémolyse
Positif (+++) Positif (+++) Négatif Positive 1/8 Négative	Négatif Négative Négative

Observation III : BLA... Patrick





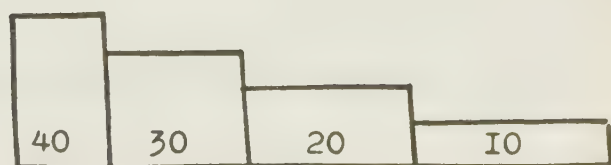
Transf. sang

Transf. purée glob

Prednisone

↑

↑



OBSERVATION n° IV

BLA Eric. (observation n° F r 3289.

Service du Professeur agrégé François Pavillon Sbis Hôpital Edouard HERRIOT)

Résumé de l'observation .

chez ce nourrisson de 5 mois, qui a présenté en 48 heures un tableau d'anémie aiguë très grave. Les examens sérologiques ont mis en évidence une anémie hémolytique par auto-anticorps ; tout d'abord le revêtement des hématies a été à la fois non gamma et gamma globulinique, puis exclusivement gamma globulinique, "typique" des anémies hémolytiques par auto-anticorps chauds . Le traitement de Prednisone à doses massives (3mg/Kg) n'a pas évité les rechutes : après 18 jours il a été remplacé par l'A C T H (5mg/Kg). Après 16 jours de ce traitement, l'état de l'enfant était inchangé, et l'Imuran (3 mg/Kg) associé à l'A C T H eu un effet spectaculaire : en un mois et demi, le nombre des hématies se stabilise au dessus de 4.000.000. Ce traitement a pu être arrêté sans rechute. Le revêtement globulinique des hématies a pratiquement disparu.

Après Deux mois sans traitement l'état est très satisfaisant et il semble que la guérison puisse être maintenue.

Antécédents

Eric est le premier enfant de parents en bonne santé. Le père est âgé de 24 ans, la mère de 22 ans et l'interrogatoire ne découvre aucun antécédent pathologique particulier d'ordre familial.

Eric est né le 2 Mai 1965 pesant 3.530 gr, quinze jours après le terme prévu. La grossesse et l'accouchement ont été normaux. La période néo-natale s'est déroulée sans incident. Il a été nourri partiellement au sein durant un mois puis a été mis à l'allaitement artificiel. Les développements staturo-mondéral et psycho-moteur ont été très satisfaisants. Il n'a reçu aucun vaccin.

Histoire de la maladie

L'histoire pathologique débute le 3 Octobre ; Eric est âgé de 4 mois

et 25 jours et pour la première fois refuse le biberon et semble plus pâle qu'à l'accoutumée.

Le lendemain le 4 Octobre, l'enfant présente un tableau évocant l'anémie aiguë avec abattement sans hémorragie patente, sans trouble digestif.

Le médecin traitant constate

- une pâleur intense avec reflet ictérique
- un très gros foie
- une grosse rate
- une polypnée et une tachycardie

Il demande l'hospitalisation d'urgence dans le service du Pr Ag François.

À l'entrée

Il s'agit d'un bel enfant de 4 mois et 25 jours qui présente

-une pâleur impressionnante avec un subictère des téguments, sans subictère conjonctival.

-une fièvre à 38°

-un gros foie débordant de deux travers de doigt le rebord costal.

-une splénomégalie dure, de deux travers de doigt

-l'examen cardio-pulmonaire est négatif. La radioscopie est normale.

-L'examen neurologique est normal.

-les urines sont claires

une Numération Formule est faite d'urgence et montre :

GR : 1.160.000 Hb : moins de 5 gr.

Erythroblastose : à 6 pour 100 GB.

Il existe une forte anisocytose avec un contingent monocyttaire polychromatophile.

Il existe aussi quelques formes lymphocytaires jeunes :

Polynucléaires neutrophiles : 57

Polynucléaires Basophiles : 1

Lymphocytes : 16

Moyens Mono : 10

Mono 10
 Myélocytes 6
 Plaquettes 352.000

On fait d'urgence une transfusion isogroupe de 200 cc de sang après avoir prélevé du sang pour examens complémentaires.

Bilan d'hémolyse (voir tableau) montre qu'il

- existe une hyper bilirubinémie essentiellement libre, associée à une Réticulocytose importante et à une résistance globulaire voisine de la normale bien que la résistance osmotique moyenne soit un peu diminuée.

- le revêtement globulaire est à la fois gamma globulinique et non gamma globulinique, sans anticorps froids dans le sérum.

- on s'oriente vers une anémie hémolytique auto-immune avec auto-anticorps atypiques.

Myélogramme

Frottis de sang médullaire assez pauvre. La série erythroblastique en pourcentage élevé présente de nettes altérations myélogénoblastiques.

La série neutrophile comporte des polymucléaires neutrophiles très segmentés pour la plupart.

Il n'y a pas de mégacaryocytes sur la lame mais les plaquettes sont présentes.

Hémoglobine alcalino-résistante : voisine de 0

L'état de l'enfant a été amélioré par la transfusion mais 48 heures plus tard, il semble déjà se déglobuliser = pâleur, subictère, G.R. = 2.190.000 H b = 7,8

On fait une nouvelle transfusion de sang de 200 cc et on commence la corticothérapie.

Prednisone = 25 mg (3 mg/kg)

le 12 Octobre G.R. = 2.390.000 H b = 7,2

Transfusion le 12 de 200 cc de purée globulaire

le 16 Octobre G.R. = 2.950.000 H h = 10 gr

Un nouveau bilan d'hémolyse (voir tableau)

permet de retrouver le revêtement des hématies de nature surtout gamma-globulinique cette fois en même temps que non gamma - globulinique.

La recherche de l'autoagglutination en milieu albumineux montre qu'il s'agit d'un anticorps inactif à base température (4°) mais actif à 22° et 37°. Il n'y a pas d'hémolysine aux différentes températures (4° - 22° - 37°) Cette autoagglutination avait entraîné une erreur de groupage : initialement il avait été déterminé Rhésus négatif. La vérification sur lane donne les résultats suivants :

- avec sérum anti D = Positif (+)
- avec sérum anti C + D = Positif (+)

et en albumine bovine = Positif ()
le Rhésus est donc Positif.

Réactions de déviation du complément

Mycoplasma pneumoniae (agent de Eaton)	Négatif
Hémagglutinines à froid	Négatif
Grippe A et B	Négatif
Adenovirus	Négatif
Ornithase	Négatif
Myxovirus parainfluenzae 1-2 et 3	Négatif
Virus réticulo-syncytial	Négatif
Virus Polionyéritique 1 - 2 et 3	Négatif
Herpès	Négatif
Oreillons	Négatif

Malgré le traitement corticoïde commence depuis 12 jours, on assiste le 20 Octobre à une nouvelle poussée de déglobulisation.

G.R. = 1.400.000

H b = ~~xx~~ moins de 5 gr

qui impose une nouvelle transfusion de 200 cc de purée globulaire.

Le 22 octobre G.R. = 2.580.000

H b = 9 gr

transfusion le 26 de 200 cc de purée globulaire

Le 30 octobre G.R. = 1.970.000

H b = 7,2 gr

transfusion le 30 de 200 cc de purée globulaire

Ainsi donc, l'effet de la Prednisone semble insuffisant sur le processus hémolytique. On décide de remplacer progressivement la Prednisone par A C T H en commençant par 25 mg d'A C T H en 2 injections que l'on augmente de 7,5 mg tous les 4 jours, en même temps que l'on diminue la Prednisone de 5 mg.

Test de Coombs direct (4 Novembre 1965) montre que le revêtement globulaire est devenu uniquement gamma globulinique : il s'agit maintenant d'auto-anticorps chauds "typiques".

Les transfusions de 200 cc de purée globulaire sont rendues nécessaires par l'état clinique de l'enfant : on les répète le 2 et le 4 Novembre.

Le 8 Novembre G.R. = 3.080.000 H b = 10 gr,8

Transfusion le 9 de 200 cc de sang.

Recherche de la spécificité des auto-anticorps.

a) auto-anticorps libres dans le sérum

Pas de spécificité de groupe décelable

7 variétés d'hématies de phénotypes différents (comprenant en particulier des hématies E/E et e/e) sont toutes agglutinées au même titre en papaine (1/16) à 22° et 1/8 à 37°)

b) Fixés sur les G.R. (après élyution)

pas de spécificité de groupe décelable

Dosage du Fer sérique

Fer sérique = 315 gamma/100 cc de sérum.

Après 16 jours de traitement à l'A C T H = 40 ng/j l'état hématologique de l'enfant reste inchangé et les transfusions doivent être répétées : en effet

le 12 Novembre G.R. = 1.750.000 H b = 6 gr

Transfusions le 12 de 200 cc de sang, répétée le 15

le 19 Novembre G.R. = 2.110.000 H b = 7 gr

Transfusions le 19 de 200 cc de purée globulaire

On décide d'associer à l'A C T H de l'Azathiopurine (Imuran) à la dose de 25 ng/jour, traitement commencé le 17 Novembre.

le 22 Novembre G.R. = 2.580.000 H b = 9 gr

Transfusions le 22 de 200 cc de purée globulaire, répétée le 26.

le 29 Novembre G.R. = 4.370.000 H b = 14, gr6

le 2 Décembre G.R. = 3.070.000 H b = 10 gr

le 6 Décembre G.R. = 2.260.000 H b = 8,2 gr

avec erythroblastes = 12 pour 100 G B

Transfusion le 6 de 200 cc de sang.

LE 9 Décembre	G.R. 4.690.000	H b = 17 gr
le 13 Décembre	G.R. = 3.140.000	H b = 10,6 gr
le 16 Décembre	G.R. = 2.290.000	H b = 8 gr
Transfusion le 16 de 200 cc de sang.		
le 20 Décembre	G.R. = 4.160.000	H b = 14,2 gr
le 24 Décembre	G.R. = 3.650.000	H b = 14 gr
le 28 Décembre	G.R. = 3.99.0000	H b = 13,4 gr

Ainsi donc, depuis l'introduction de l'Imuran on assiste à une nette amélioration puisque les transfusions ont pu être espacées tous les 10 jours environ.

Cliniquement, l'enfant va assez bien, présente un aspect cushingoïde. La rate n'est pas perçue. Sur les radiographies du squelette il n'y a pas d'ostéoporose. Le ionogramme de contrôle est sensiblement normal.

C'est pourqu'à partir du 28 Décembre, on diminue un peu les doses d'A C T H à 20 ng et on met l'enfant à l'hydrocortisone 20 ng.

La recherche des déviations du complément faite sur des échantillons de sang prélevés trois semaines après le premier est Négative.

Le 5 Janvier 1966	G.R. = 4.150.000	H b = 13,8 gr
-------------------	------------------	---------------

On arrête l'A C T H le 6 Janvier en poursuivant l'hydrocortisone que l'on diminue peu à peu.

L'Imuran est cessé le 6 Janvier

le 14 Janvier	G.R. = 4.250.000	H b = 15,6 gr
le 25 Janvier	G.R. = 4.460.000	H b = 15 gr

arrêt de la corticothérapie le 27 Janvier

Le bilan d'hémolyse du 28 Janvier 1966 (voir tableau)

s'est normalisé. Il n'y a plus d'hyperbilirubinémie, la réticulo cytose est normale ainsi que les résistances globulaires. Il ne subsiste plus qu'un très discret revêtement gamma-globulinique des hématies : on peut pratiquement parler de guérison sérologique.

Ainsi donc, l'effet de l'IMURAN a été spectaculaire poursuivi pendant un mois et 17 jours ce traitement, associé aux corticoïdes a amené une transformation clinique considérable avec une normalisation de la formule sanguine. L'enfant n'a plus besoin de transfusions et le chiffre globulaire se maintient.

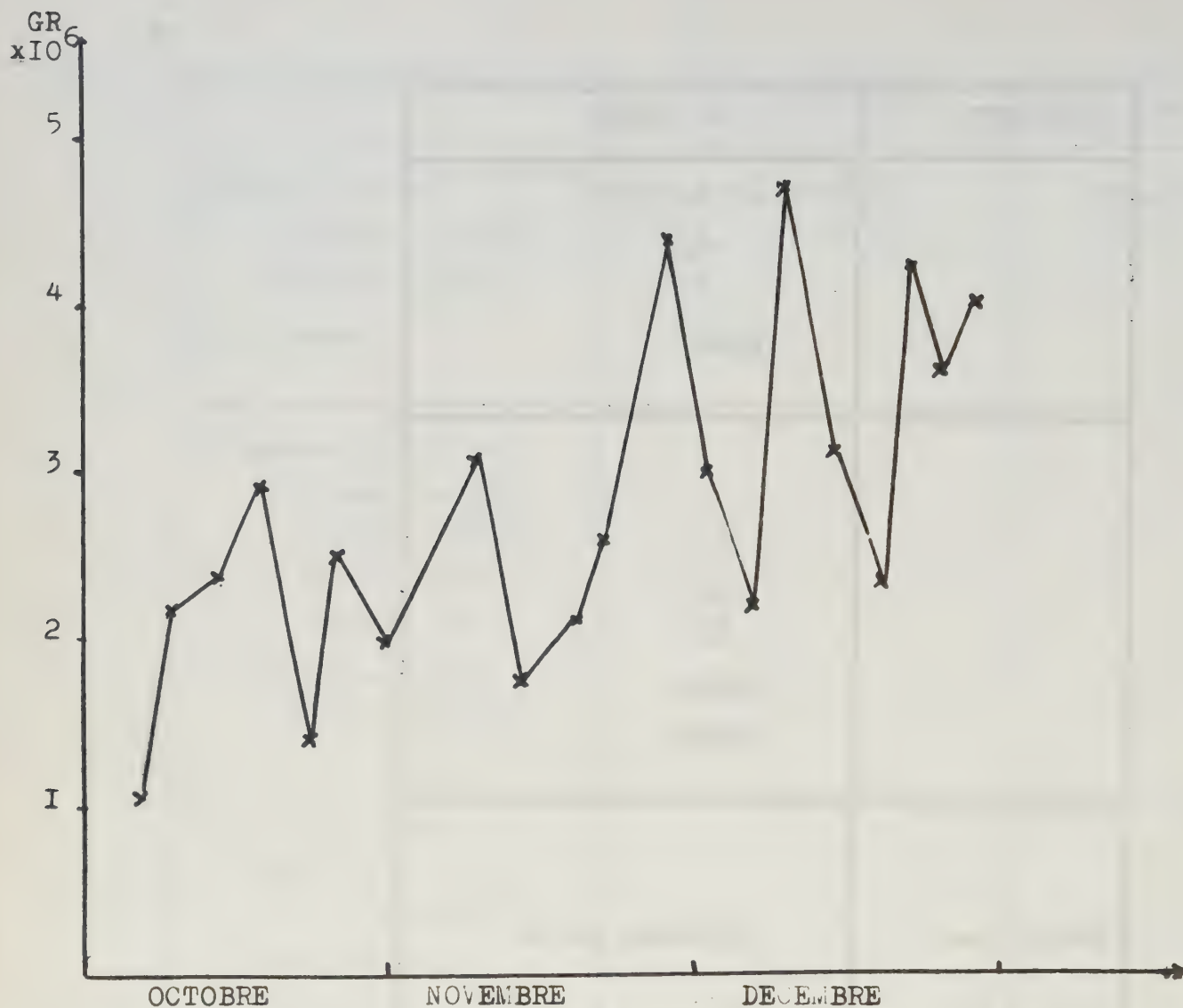
L'enfant a quitté le service le 29 Janvier et est suivi régulièrement en consultation :

11 Février	GR : 4.000.000	Hb : 14 gr
23	GR : 4.150.000	Hb : 14;4 gr
9 Mars	GR : 3.820.000	Hb : 13;8 gr

	5 OCTOBRE 1965	16 OCTOBRE
Bilirubine Totale	2,3 ng / 100 nl	2,7 ng/100nl
Bilirubine indirecte	2,3 ng / 100 nl	2,7
Bilirubine directe	0	0
Réticulocytes	136.000	
Résistances globulaires		
Résistance osmotique		
Hémolyse initiale	4,9	
Hémolyse totale	3,1	
Hémolyse 50%	4,6	
Résistance acide	Normale	
Résistance mécanique	Normale	
Test de Coombs direct		
Résistance anti gamma		
globuline	Positif (++)	Positif (+++)
Résistance large		
spectre	Positif (+++)	Positif (+++)
Résistance anti non		
gamma	Positif (++)	Positif (+)
auto-aggl. à froid	Positive	
aggl. des H. trypsinisées	Négative	Négative

4 NOVEMBRE	28 JANVIER
	0,4 ng/nl 0,4 0 6.000
	4,3 2,8 3,7 Normale ~~Normale~~
Positif (+++)	légèrement positif
Positif (+++)	légèrement positif
Négatif	Négatif Négative Négative

Observation IV : BLA....Eric



TRAITEMENT

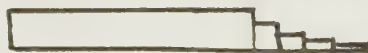
Transf.sg ↑↑

↑

↑

Transf.glob ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑

Cortancyl



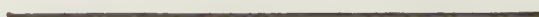
ACTH

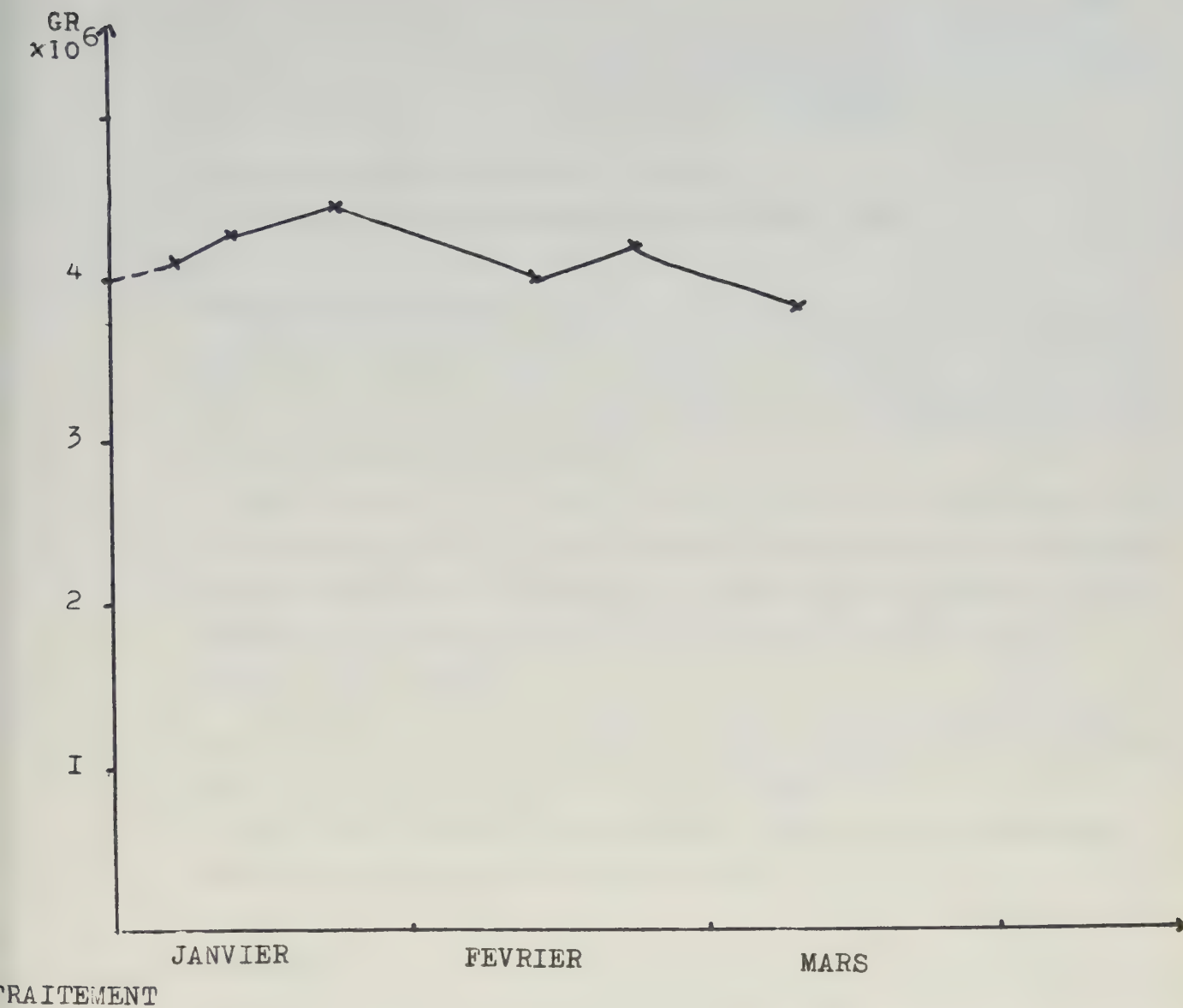


Hydrocortisone



Imuran





ACTH 

Hydroc. 

Imuran 

OBSERVATION N° V

O P E Isabelle (observation n° 3854)

Service du Docteur BETHENOD Hôpital Debrousse Lyon.

Résumé de l'observation

Cette petite fille a présenté une anémie hémolytique à auto-anticorps chauds, dont la première crise hémolytique s'est manifestée à l'âge de 6 mois après une angine érythémato-pultacée accompagnée d'un rash rubéiforme et fut traitée par transfusions et Prednisone.

Sept mois plus tard, l'enfant rechutait et au cours de cet épisode traité par Prednisone apparut un ictère franc avec une hépatomégalie de consistance dure, très importante, mais dissociée sans décoloration des matières il a soulevé des difficultés diagnostiques pour être rattaché à un syndrome type "syndrome de Bile épaisse".

La Prednisone poursuivie depuis cinq mois a considérablement amélioré cette enfant mais les tests hépatiques restent perturbés discrètement et le revêtement gamma globulinique des hématies persiste.

Nous avons découvert fortuitement chez cette enfant une malformation urinaire (hydronéphrose) parfaitement latente.

Antécédents

Le père, âgé de 29 ans est en bonne santé, ainsi que la mère âgée de 28 ans originaire du Doubs et de la Haute-Saône.

Isabelle est le premier enfant, née le 16 Septembre 1964 à terme, pesant 2.750 gr. La grossesse et l'accouchement ont été normaux. La période néo-natale n'a été marquée d'aucun incident. Nourrie durant les quatre premiers jours au sein partiellement, l'enfant a été ensuite mise à l'allaitement artificiel en raison d'une hypogalactie de la mère.

Son développement physique et psycho-moteur a été très satisfaisant.

L'enfant a été vaccinée contre la variole en octobre 1965, à l'âge de 13 mois, le résultat a été négatif (vaccin atténué) et contre la coqueluche à l'âge de 3 mois.

On note une mauvaise cicatrisation du cordon ombilical qui ne s'est faite qu'à l'âge de 4 mois une staphylococcie cutanée, ayant débuté à l'âge de 3 semaines et ayant nécessité un traitement anti-biotique.

Histoire de la maladie

L'histoire débute à l'âge de 6 mois, par une angine érythémato-pultacée fébrile, suivie d'une éruption cutanée rubéoliforme, 3 à 5 jours plus tard accompagnée d'adénopathies cervicales postérieures le Médecin traitant porte le diagnostic de rubéole et donne un traitement de Terramycine-Sirop (6 mesures) pendant 4 à 5 jours.

Quinze jours plus tard, les parents notent une pâleur confirmée par le médecin qui fait faire une numération formule.

GR : 3.100.000 Hb : 8,15.

GB : 14.400

L : 64 MM:9 M:3 PN:21 PE :3

L'enfant est adressé à l'Hôpital d'Annemasse le 30 Mars 1965, à l'âge de 6 mois $\frac{1}{2}$.

L'examen clinique, en dehors de l'anémie, est totalement négatif : pas d'hépatosplénomégalie, pas d'adénopathies mais

GR : 2.810.000 GB : 14.400 dont 62% L.

On élimine successivement, une anémie par spoliation sanguine, et une anémie hémopathique car le Myélogramme est normal.

On s'oriente alors vers une anémie hémolytique

-Réticulocytes : 8%

-Résistance globulaire normale

-Coombs direct positif au 1/32

-Recherche d'auto-anticorps chauds et froids : Négative

-Recherche d'hémolysine : Négative

-Electrophorèse de l'hémoglobine : Normale.

Cependant le Docteur Fath admet l'anémie hémolytique par auto-anticorps et propose un traitement de Prednisone ainsi qu'une transfusion de sang (groupe A₁ Rh +).

L'amélioration est rapide et l'enfant quitte l'Hôpital le 6 Mai (soit 5 semaines plus tard) avec une numération globulaire normale et poursuit un traitement de Prednisone jusqu'à la fin Juin.

Les contrôles hématologiques pratiqués montrent un chiffre globulaire oscillant entre 4.100.000 et 4.500.000.

Le 25 Octobre, (soit 7 mois plus tard) apparition brusque d'un ictère qui s'atténue un peu le lendemain pour rechuter ensuite.

L'enfant est réhospitaliser le 27 Octobre à l'Hôpital d'Annemasse et est âgé maintenant de 13 mois.

L'examen clinique montre un ictère franc cutanéomuqueux et une splénomégalie nette. Le reste de l'examen est négatif.

Les urines sont foncées contenant des pigments biliaires, une absence de sels biliaires.

Les selles sont nettement plus colorées que la normale.

GR : 2.800.000

Réticulocytes : 1,5% - 5% à un 2^{ème} examen.

-Recherche des agglutinines chaudes et froides : Négative

-Mais Coombs légèrement positif au 1/16

-Résistance globulaire un peu diminuée avec une Hémolyse initiale 5,8

-Bilirubine totale : 12 ng /100 cc de sérum.

dont Bilirubine directe : 3,8 ng

Bilirubine indirecte : 8,2 ng

-La courbe de Price-Jones met en évidence une relative microsphérocytose avec un diamètre moyen voisin de 5,5 μ .

Le bilan hépatique est un peu perturbé (voir tableau).

On discute alors une hépatite virale de forme cholestatique.

Une transfusion sanguine de 125 cc est pratiquée le 5 Novembre.

L'enfant est mis à un Traitement de Prednisone à la dose de 20mg/jour.

Malgré ce traitement, l'ictère continue à foncer devenant parfois verdâtre et il apparaît une hépatomégalie de consistance dure.

L'enfant est alors adressé le 9 Novembre 1965 dans le service du Docteur Bethenod à Lyon.

L'examen d'entrée :

Chez cette enfant de 13 mois on note

- un ictère franc cutanéomuqueux.
- une hépatomégalie très dure : le foie débordé de 3 à 4 travers de doigt le rebord costal et se prolonge vers l'hypocondre gauche.
- la rate est palpable à bout de doigt.
- il n'y a pas d'adénopathies.
- le reste de l'examen est négatif.

L'Hénoграмма donne les résultats suivants :

GR : 2.380.000	Hb : 9,20 gr
GB : 18.200	
plaquettes : 500.000	
Réticulocytes : 10 ⁰ /oo	
Polynucléaires N : 45	Lymphocytes : 41
Polynucléaires E : 1	Moyens Mono : 8
	Monocytes : 5
Calcémie : 98 ng	
Phosphorémie : 49 ng	
Phosphatases alcalines : 5,7 unités Bodansky	

Les Tests hépatiques sont perturbés(cf tableau)

Le lipidogramme montre une forte augmentation des B₂ lipoprotéines

Le bilan enzymatique hépatique une augmentation modérée de toutes les enzymes surtout des transaminases.

L'électrophorèse des protéines sériques

Protéines totales 78 g⁰/oo

Albumine	57
alpha 1	3
alpha 2	13
béta	13
gamma	14

donc une augmentation isolée des alpha 2 globulines

Bilan d'hémolyse (voir tableau) montre qu'il existe une hyperbilirubinémie mixte, une réticulocytose et une fragilité globulaire modérée, et surtout un revêtement des hématies par une gamma-globuline, provoquant une auto-agglutination à 37° en milieu albumineux des hématies, avec un

faible taux d'anticorps sériques libres : donc anémie hémolytique à anti-anticorps chauds.

Plaident en faveur de ce diagnostic, non seulement la biologie mais la clinique avec sa splénomégalie, le caractère dissocié de l'ictère (matières non décolorées, urines moyennement foncées) le seul point troublant étant l'importante hépatomégalie (10 cm du rebord costal), les tests de floculation à peine positifs et les phosphatases alcalines normales. On peut éliminer l'hépatite mais non une rétention biliaire, type syndrome de bile épaisse.

Electrophorèse des protéines sanguines

I électrophorèse sur papier.

Protéines totales 76 gr/ litre

Albumine	47
alpha 1	6
alpha 2	13
Béta 1	10
Béta 2	7
Gamma	17.

Il existe une légère élévation des alpha 2 globulines et une très nette Béta 2 globuline

II Immunoélectrophorèse montre une assez nette élévation isolée des alpha 2 M globulines est des Béta-lipoprotéines.

Le complément est normal.

Les Béta 2 A sont pratiquement absentes

III Électrophorèse en gel d'amidon confirme les résultats ci-dessus.

Le 12/11/65

GR : 2.200000

Hb : 7,70

Phosphatases alcalines 3,6 u. Bod.

Pigments biliaires urinaires : Positif (+++)

La dose de Prednisone est augmentée à 30mg/jour soit 3 mg/ Kg.

Myélogramme

Frattis Médullaire assez pauvre de composition normale sans cellule suspecte.

Recherche de cellules L E : Négative

Recherche de Stéréobiline dans les selles

Recherche positive sur trois échantillons

Déviatiion du complément (Laboratoire de Sérologie des hospices civils de Lyon.Faculté de Médecine de Lyon)

Polionyérite type I = Négative

type II = Négative

type III = Négative

Herpès Négative

Oreillons Négative

Hémagglutinines à froid = Négative

Mycoplasma (agent de Eaton) plus petit ou égal à 8

Grippe type A et type B = Négative

Adénovirus Négative

Ornithose Négative

Myxovirus parainfluenzae type I = Négative

type II = Négative

type III = Négative

Virus respiratoire Syncytial = Négative

L'évolution hématologique est la suivante :

16 Novembre G.R. 2.220.000 H b 8,30 p l 690.000

22 Novembre G.R. 2.470.000 H b 8,10 p l 1.167.000

Bilan de coagulation

Plaquettes = 1.058.000 anas importants sur lames.

Temps de coagulation incipiens = 5' 30"

Rétraction du caillot Normale

Fibrinolyse = Négative

Temps de Howell 2' 15" ténoin 2' 20"

Temps de Quick 17" ténoin 17"

Consommation de prothrombine

Temps de Quick du sérum après 5 Heures = 1' 40"

Temps de Thrombine 15" ténoin 15" $\frac{1}{2}$

Donc bilan normal en dehors de l'hyperplaquettose qui semble pouvoir être

rattachée à la corticothérapie.

26 Novembre	G.R. = 2.500.000	H b = 9,90
29 Novembre	G.R. = 2.290.000	H b = 10,10
6 Décembre	G.R. = 2.410.000	H b = 9,40

Un nouveau myelogramme montre un frottis médullaire de densité cellulaire normale, avec une série erythroblastique un peu abondante (35 %) sans troubles morphologiques notables (Docteur GERMAIN).

L'amélioration est nette avec un foie qui diminue de volume, une rate à peine perceptible un ictère qui s'atténue.

Au bilan enzymatique hépatique

les transaminases restent élevées (S G O T = 63 u I S G P T (101 u I)
et les autres enzymes discrètement augmentées.

Le bilan d'hémolyse (voir tableau)

montre qu'il persiste une réticulocytose importante avec résistance osmotique diminuée et une bilirubine de type mixte.

Le revêtement globulinique des hématies est de type gamma globulinique plus net encore qu'au 1er examen.

Bilan enzymatique glotulaire

activité enzymatique en unités internationales (10" erythrocytes 1 unité =
micromole de substrat transformé /mm à 25° à Ph 7,5

Technique de Löhr (Tubingen)

Hexokinase	8
Phosphoglycomutase	6,9
Glucose-phosphate-isonérase	121
Fructose 6-phosphate kinase	70
Diphos phosfructaldolase	28
Triose phosphate-isonérase	28
Glycéraldéhyde -3-phosphate déshydrogénase	410
3-phospho-glycéro-mutase	58
Enolase	55
Pyruvate kinase	97

Lactico deshydrogénase	240
Glucose-6-phosphate deshydrogénase	41,5
6-phospho gluconate deshydrogénase	24
Glutathion réductase	14
Isocitrate deshydrogénase	3,1
Deshydrogénase malique	383
Adénylate kinase (Myokinase)	515
Magnésium A T Pase	98

Donc bilan enzymatique normal.

L'étude de l'Anticorps libre dans le sérum n'a permis de mettre en évidence aucune spécificité avec les hématies diversément antigéniques utilisées.

le 10 Décembre	G.R. = 2.440.000	H b = 9,10	
le 13 Décembre	G.R. = 2.710.000	H b = 9,10	pl = 824.000
le 18 Décembre	G.R. = 2.820.000	H b = 9,20	
le 20 Décembre	G.R. = 2.650.000	H b = 9,70	

Cliniquement, l'ictère reste stationnaire, le foie très gros (6-7 cm du rebord costal)

l'état général est bon.

On laisse partir l'enfant chez elle quelques jours pour les fêtes en continuant le traitement de Prednisone en diminuant les doses à 20 mg/jour. Elle présente pendant ce bref séjour dans sa famille une discrète angine et a reçu un traitement symptomatique. Les numérations globulaires montrent que cet incident n'entraîne pas de rechute hématologique.

3 Janvier	G.R. = 3.600.000	
10 Janvier	G.R. = 3.240.000	
14 Janvier	G.R. = 3.900.000	H b = 12,70

Un nouveau bilan hépatique (voir tableau) reste perturbé. Le lipidogramme est normal.

Bilan enzymatique hépatique montre une augmentation de toutes les enzymes mais surtout de la leucine peptidase.

Electrophorèse des protéines sanguines

Protéines totales 72 g / l.

Albumine 68 %

alpha 1 3

alpha 2 11

Béta 9

donc diminution des gamma globulines.

Tests métaboliques globulaires

-Glutathion réduit (G S H) : 64 ng pour 100 nl GR

(Normale) : 74 ± 10)

-Stabilité du G S H : 56 ng pour 100 nl GR

(Normale : supérieur 44)

sont normaux

Le bilan d'hémolyse (voir tableau)

une diminution nette de la bilirubine qui est revenue à des taux physiologiques et une normalisation presque totale de la fragilité globulaire.

Il persiste cependant une importante réticulocytose et les auto-anticorps à la fois fixés sur les hématies, de nature gamma globulinique et libres dans le sérum.

Ionogramme sanguin Normal

L'anélioration est progressive avec disparition de l'ictère mais persistance du gros foie et biologiquement les tests hépatiques sont très perturbés.

Le transit baryté de l'intestin grêle fait en Novembre n'a pas montré d'anomalie. Une urographie intra-veineuse est pratiquée car la cholécystographie n'avait pas permis de voir les voies biliaires mais au contraire avait visualisé une dicrète hydronéphrose gauche avec négauretère que cette urographie confirme.

Bilan enzymatique globulaire

Ce bilan donne des chiffres dans les limites de la normale.

Devant l'anélioration clinique de l'enfant, la stabilisation de l'anémie (19 janvier GR : 3.420.000 Hb : 11, 4 gr pl : 440.000)

L'aspect cushingoïde on diminue les doses de Prednisone.

du 16 au 20 Janvier : 18 ng.

à partir du 21 Janvier : 15 ng.

L'enfant sort le 24 Janvier en bon état général le foie a nettement diminué de volume (5 cm sur la ligne navelonnaire). La rate n'est plus perçue .
Il n'y a pas d'ictère.

-Lipides totaux 6 g / l.

-Bilirubine totale : 0,8 ng / l

dont Bilirubine indirecte : 0,8 ng / l

Bilirubine directe : 0.

L'enfant nous est remontée début Mars pour un nouveau bilan.

La Prednisone a été diminuée de 2 ng tous les 10 jours sans incident.
L'enfant reste très cushingoïde d'aspect avec obésité facio-tronculaire, léger hirsutisme, mais pas de vergetures.

Le foie reste gros mais ne déborde plus que de 2 travers de doigt.

GR : 3.780.000

Hb : 10,9 gr

pl : 409.000

GB : 14.900

PN : 44

PE : 2

L : 43

MM : 5

M : 6

Au bilan hépatique (voir tableau) les test hépatiques restent perturbés.

Le Bilan enzymatique hépatique

1-6 Diphosphofructaldase 9,5 u intern.

Lactodeshydrogénase : 210

aminos peptidase: 4.000

Transaminases S G O T : 34

S G P T : 24

montre une grosse amélioration puisqu'il ne subsiste plus que très légère augmentation des transaminases.

Bilan d'héno lyse (voir tableau)

montre qu'il persiste un revêtement gamma-globulinique des Hématies mais la résistance globulaire s'est normalisée et il n'existe plus d'anticorps libres dans le sérum.

L'enfant continue la corticothérapie et diminue les doses de 2 mg tous les quinze jours.

Actuellement elle a 9 mg de Prednisone / jour et l'état sanguin est satisfaisant.

GR : 4.600.000

Hb : 8,7 gr.

GB : 11.900

PN : 45

PE : 1

L : 26

MM : 18

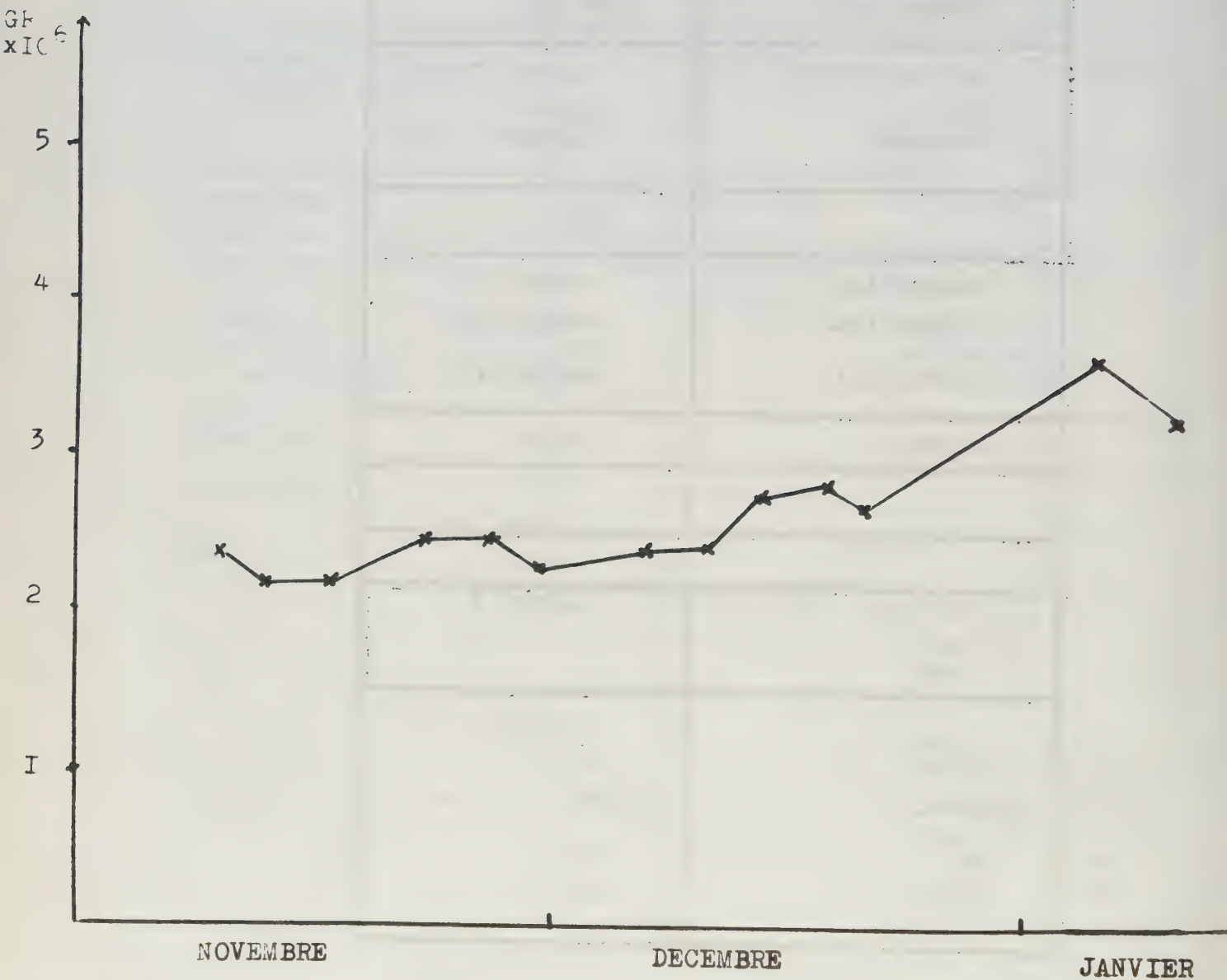
M : 10

	9 NOVEMBRE 65	DECEMBRE 65
Bilirubine Totale	10 ng / 100 ml	5,6 ng/100 ml
Bilirubine indirecte	4,6 ng	4 ng
directe	3,4 ng	1,6 ng
Réticulocytes	51.000 / mm ³	121.000/ mm ³
Résistances globulaires		
-Résistance osmotique		
Hémolyse initiale	5,2	5,3
terminale	3,7	3,7
50 %	4,6	4,6
-Résistance mécanique	15% d'Hémolyse	10% d'Hémolyse
-Résistance acide	Normale	Normale
(Crosby)		
Test de Coombs direct		
-avec un R. anti-		
gamma	Positif (++)	Positif (+++)
-avec un R. large spectre	Positif (+)	Positif (+++)
-avec un R. anti non		
gamma	Légèrement	Négatif
	Positif	
Aggl. à 37° des H. trypsinisées	½	1/4
auto aggl; à froid(4°)	Négative	Négative

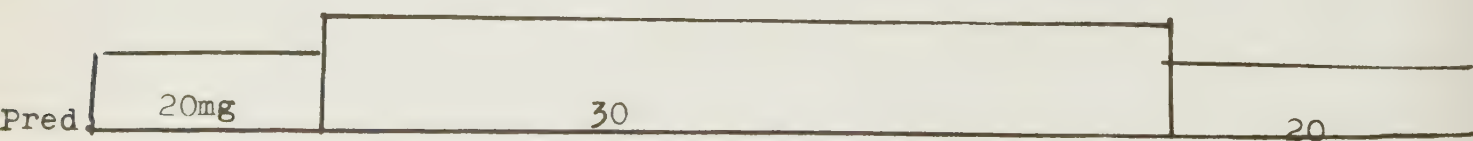
JANVIER 66	MARS 66
0,6 ng / 100 nl 0,6 0	0,3 ng / 100 nl 0,3 0
4,6 3,4 4,4 11 % d'Héno lyse Normale	4,6 2,8 4,3 5 % d'Héno lyse Normale
Positif (+++) Positif (+++) Négatif 1/4 Négative	Positif (+++) Positif (+++) Négatif Négative Négative

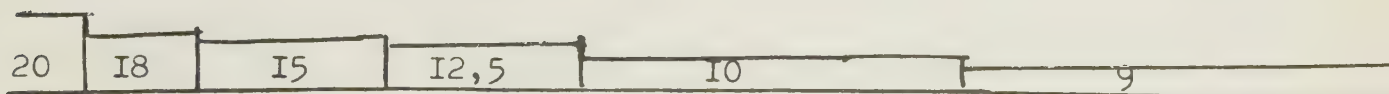
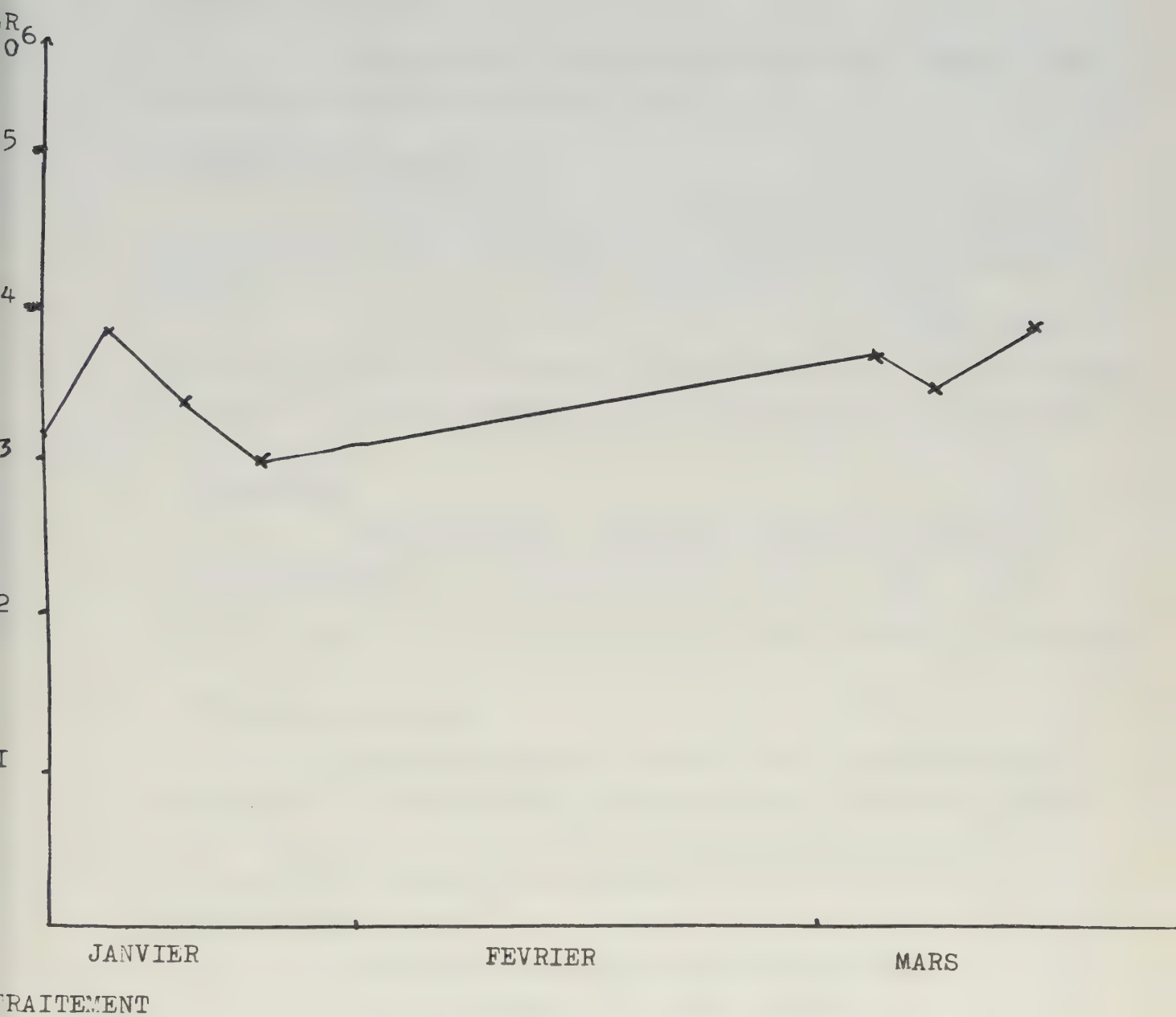
	25 OCTOBRE 65	10 NOVEMBRE 66
Bilirubine Totale	12 ng/I00 cc	10 ng / I00 cc
Bilirubine indirecte	3,8	4,6
directe	8,2	5,4
Prothrombine	66% puis 82%	79 %
Tests de Floc	dans les limites de la Normale	Positif (+)
Hanger	+++	Positif (+)
Mac Lagan		4 unités
Rouge colloïdal		Négatif
Cholestérol	1,80	3,80
Transaminases	700u W2	
Phosphatases	33,5 u B	3,6 u
Lipidogramme	lipides totaux	7,20 g / l
alpha 1		10 %
bêta 2		90 %
Bilan enzymatique Hépatique		
1-6 diphos phofructaldolase		13,5 u (N=7)
Lactodeshydrogénase		202 u I (N=255)
Leucine aminopeptidase		8.150 (N=500)
Sorbitol deshydrogénase		5,8 (N=3,3)
S G O T		108 (N=12)
S G P T		111 (N=12)

Janvier 66	MARS 66
0,7 ng / 100 nl 0,7 ng Négative	0,3 ng / 100 nl 0,3 Négative
	95 %
Positif (+++) Positif (+++) 4,7 u Positif (+)	Positif (+) Positif (++) 4,1 Positif (+)
2,30 gr	2,16 gr
5,75 gr 40 % 60 %	4,9 gr / 1
9 u.I 1 25 u.I 15.300 u.I 3,8 29 67,5	9,5 u I 210 4.000 34 24



TRAITEMENT





OBSERVATION VI

BE Frédéric

(observation n° 20.348.Clinique Médicale C-P² Croizat.D^r Revol.
Pavillon Hbis .Hôpital Edouard Herriot Lyon)

Résumé de l'observation :

Il s'agit d'un nourrisson qui à l'âge de 7 mois a présenté une anémie hémolytique avec cliniquement,ictère,splénomégalie et biologiquement,un revêtement à la fois gamma et non gamma globulinique des hénaties.

Les transfusions n'ont amélioré que transitoirement le petit malade,et le traitement Prednisonique poursuivi durant un an a amené la disparition rapide du syndrome clinique et la négativation du test de Coombs direct.

Antécédents

Frédéric est né le 17 Juin 1962,au terme d'une grossesse normale.L'accouchement et la période néo-natale n'ont été marqués d'aucun incident.Deuxième enfant de la famille.Ses parents sont en bonne santé : l'enquête familiale lors de l'expertise de la maladie de Frédéric a été négative.

Histoire de la maladie

En janvier 1963,soit à l'âge de 7 mois,l'enfant présente un état "grippal",à la suite duquel l'entourage note une pâleur,puis un subictère.

Le 4 Mars 1963,l'enfant est hospitalisé dans le service du D^r Danjou (Hôpital de Mâcon) pour pâleur et troubles du comportement : agitation anormale.

L'hénogramme montre une anémie importante avec

GR : 2.020.000 Hb : 14,20 gr

GB : 8.500

Une transfusion de 500 cc de sang isogroupe (0 Rh +) est pratiquée

GR : 3.880.000 Hb : 11,2 gr

GB : 13.270

Mais le 19 Mars,rechute de l'anémie

G.R. = 1.380.000

H b = 5,60 gr

L'enfant reçoit alors 4 transfusions de 100 cc chacune, les 19, 21, 23, 26 Mars.

L'évolution est la suivante :

27/3/63	G.R. = 4.640.000	H b = 4 gr
5/4/63	G.R. = 4.380.000	H b = 16 gr
19/4/63	G.R. = 3.590.000	H b = 11,5 gr

Le Myélogramme, assez riche montre un polymorphisme cellulaire avec une nette erythroblastose, avec des éléments de type ferriprive, parfois au contraire presque négaloblastique avec caryorexis. Bonne maturation granuleuse. Nette participation lympho-réticulaire avec noyaux nus de la trane. Grands mononucléaires granuleux lymphocytes et quelques lymphoblastes (Docteur O. PERRIN)

L'enfant est adressé à la clinique Médicale pour bilan de ce syndrome hémolytique.

A l'entrée : bel enfant de 10 mois qui présente :

- une pâleur
- un visage un peu bouffi
- une coloration ictérique de la peau
- une splénomégalie à deux travers de dpigt

L'hénogramme montre :

G.R. = 3.680.000

H b = 10,2 gr

G B = 12.800

Polynucléaires neutrophiles 21

" éosinophiles 5

Lymphocytes 31

Moyens mononucléaires 38

Grands mononucléaires 5

Erythroblastes orthochron. 11

" polychron. 1

Réticulocytes = 246.000/mm³

le bilan d'hémolyse (voir tableau)

net en évidence :

- une discrète hyperbilirubinémie libre (1,1 ng/100 ml)
- une diminution de la résistance osmotique

- un revêtement des hénaties à la fois gamma-globulinique et non gamma-globulinique, sans anticorps libre dans le sérum.

Donc des auto-anticorps "atypiques".

L'électrophorèse des protéines sériques

montre une légère diminution des gamma-globulines.

Albumine = 67 %

Alpha 1 Glob = 2,5

Alpha 2 " = 9

Bêta 1 = 8,5

Bêta 2 = 5

Gamma = 8

Le 7/5/63. HénoGramme

G.R. = 2.980.000

G B = 26.000

H b = 8 gr

P N = 26

P E = 6

E B = 2

L = 56

M M = 4

G M = 5

quelques lymphocytes d'aspect jeune

Myélocyte = 1

Erythroblastos orthochron. = 6

" polychron. = 3

Plaquettes = 205.000/mm³

Réticulocytes = 300?000/mm³

Erythrocytonétrie

G.R. = 2.460.000

H b = 40 % = 6,40 gr

V G = 0,91

Hématocrite = 19 %

Volume globulaire moyen = 79 μ^3

C.C.H.M. = 33 %

La courbe Price-Jones montre un déplacement vers la gauche avec un pic à 6 μ

Un nouveau bilan d'hémolyse (voir tableau)

- retrouve une hyperbilirubinémie libre discrète
- une fragilité globulaire tant osmotique que mécanique très marquée.
- un abondant revêtement des hénaties par des globulines gamma et non gamma

- il n'existe pas d'anticorps libres dans le sérum.

- par contre, il existe une nette auto-agglutination des hématies en milieu albumineux à 37°. Le groupage Rhésus a été vérifié en milieu salin avec un sérum anti-D fort confirmant sa Positivité.

On peut donc affirmer à ce 2ème examen, l'anémie hémolytique à auto-anticorps atypiques.

Electrophorèse des protéines sériques est Normale

Protéines totales = 52 gr

albumine = 62,1 %

alpha 1 glob = 5,3

alpha 2 " = 11

bêta " = 11,7

gamma = 9,9

Après une transfusion, l'enfant est mis à un traitement de Prednisone = 20 mg/j

L'évolution est la suivante

10 Mai 1963. G.R. = 3.040.000 H b = 9,60 gr

Erythroblastes orthochron. = 16

Réticulocytes = 110.000/mm³

28 Mai 1963.

l'état général est satisfaisant. La rate est juste perceptible.

G.R. = 4.500.000 H b = 14 gr

Réticulocytes = 136.000/mm³

Un nouveau bilan d'hémolyse (voir tableau) montre :

- une bilirubinémie libre dans les limites de la normale.

- la persistance de la fragilité globulaire tant osmotique que mécanique.

- la persistance du revêtement globulaire très abondant, à la fois gamma et non gamma globulinique (sans anticorps sériques libres).

L'administration de la Prednisone est poursuivie à la dose de 10 mg /24 h.

le 4 Juillet 1963.

G.R. = 4.700.000

H b = 14,72 gr

l'état hématologique et clinique étant parfait, on diminue la dose de Prednisone, de 2 mg toutes les trois semaines.

le 20 Aout 1963.

G.R. = 4.840.000

H b = 14 gr

Réticulocytes = 4.000

Le bilan d'hémolyse montre (voir tableau)

- une résistance osmotique revenue à la normale : il existe un contingent d'hématies fragiles entraînant une diminution de l'hémolyse incipiens.

- une persistance du revêtement gamma et non gamma-globulinique des hématies.
Un traitement de 3 mg de Prednisone /jour est maintenu.

le 12/11/63.

G.R. = 4.640.000

H b = 14 gr

Le test de Coombs direct montre que le revêtement gamma et non gamma globulinique persiste mais fortement atténué.

le 28/1/64.

G.R. = 4.200.000

H b = 11,84 gr

Réticulocytes = 15.000

L'enfant va très bien cliniquement. La dose de Prednisone a été ramenée à 1 mg puis donnée en dose discontinue 1 mg tous les deux jours?

le 7/4/64.

G.R. = 4.140.000

H b = 11,84 gr

Réticulocytes = 25.000

Le Coombs direct est négatif

le traitement est arrêté le 1/5/64.

le 1/9/64. soit 4 mois après l'arrêt du traitement

G.R. = 3.800.000

H b = 11,2 gr

Réticulocytes = 80000

Le test de Coombs direct montre la présence d'un léger revêtement non-gamma globulinique des hématies.

1 mg de cortancyl est alors donné durant un mois.

le 15/6/65 soit 8 mois après l'arrêt de tout traitement

G.R. = 4.140.000

H b = 14,50 gr

G B = 5.200

P N = 50

P E = 1

P B = 1

L = 28

M M = 6

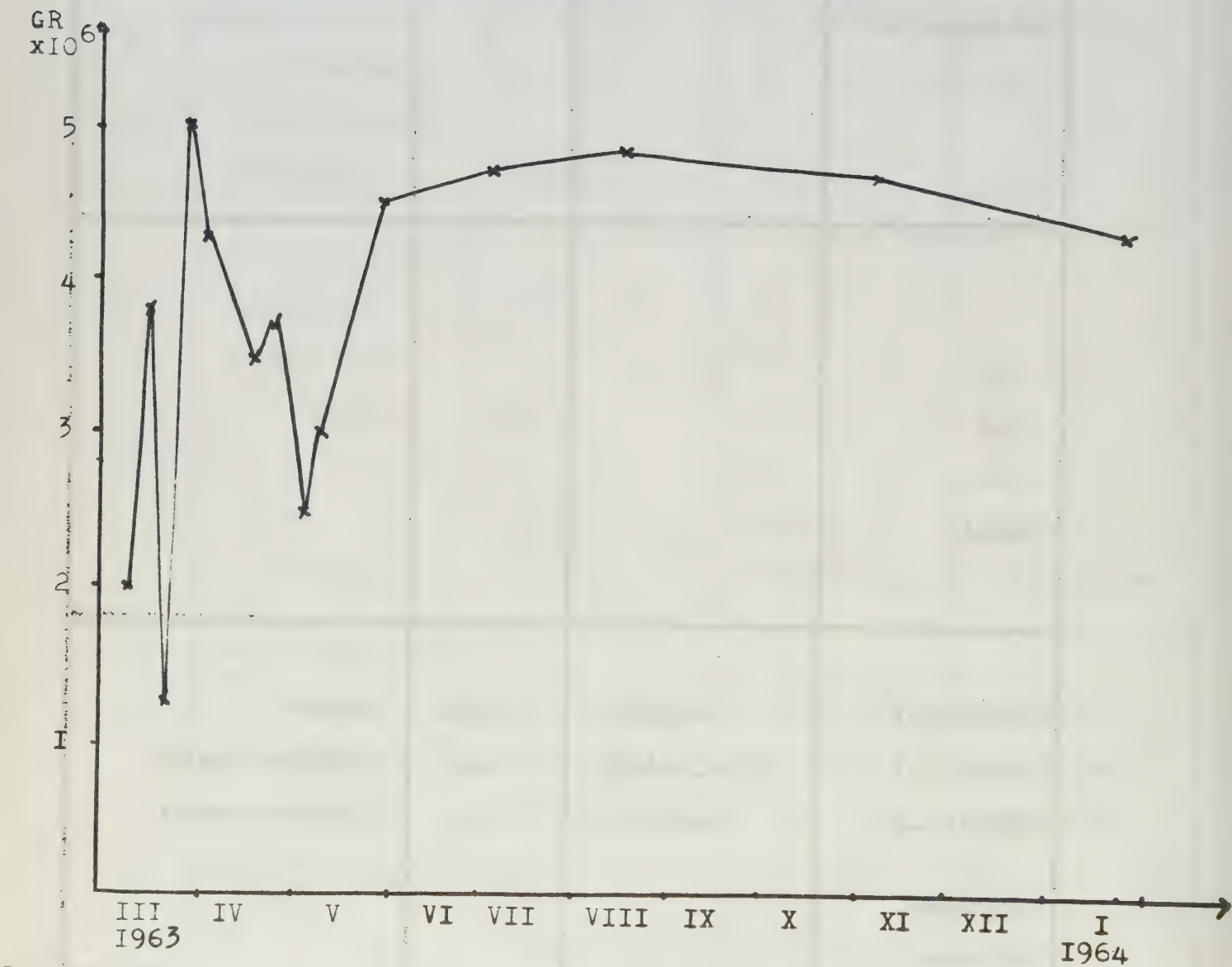
G M = 14

plaquettes = 332.000

	23 - 4 - 63	8 - 5 - 63	28 - 5 - 63
Bilirubine Totale	1,1 ng/100 nl	0,7 ng/100 nl	0,5 ng/100 nl
Bil indirecte	1,1	0,7	0,5
Bil directe	0	0	0
Réticulocytes	246.000	300.000	136.000
Résistances glob.			
R. osmotique			
Hémolyse initiale	5,8	6,1	6,1
terminale	2,2	2,5	2,8
50 %	5,2	5,2	4,7
R. acide	Normale	Normale	Normale
R. mécanique		32% d'hémolyse	23% d'hémolyse
Test de Coombs direct avec			
R. anti gamma	Positif(++)	Positif(+++)	Positif(+++)
large spectre	Positif(+++)	Positif(++++)	Positif(++++)
anti non gamma	Positif(++)	Positif(+++)	Positif(+++)
aggl. à 37°			
H. trypsinisées	Négative	Négative	Négative
auto-aggl à froid	Négative	Négative	Négative

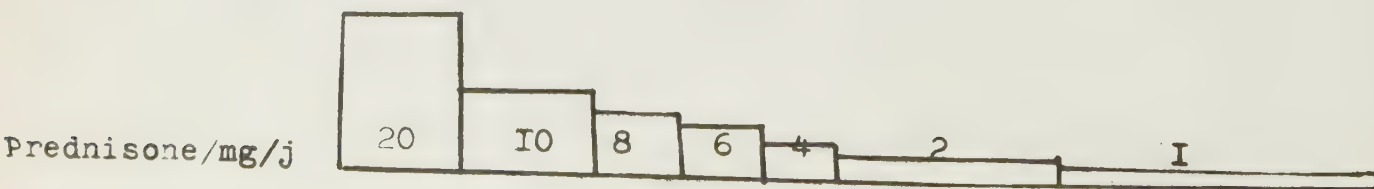
20-8-63	12-11-63	7-4-64	1 - 9 - 64
non augmentée			
5,2 2,8 4,6 Normale			
Positif(++) Positif(++) Positif(++) Négative Négative	Positif(+) légèr. Positif Positif(+)	Négatif —— ——	Négatif légèrement Positif légèrement Positif

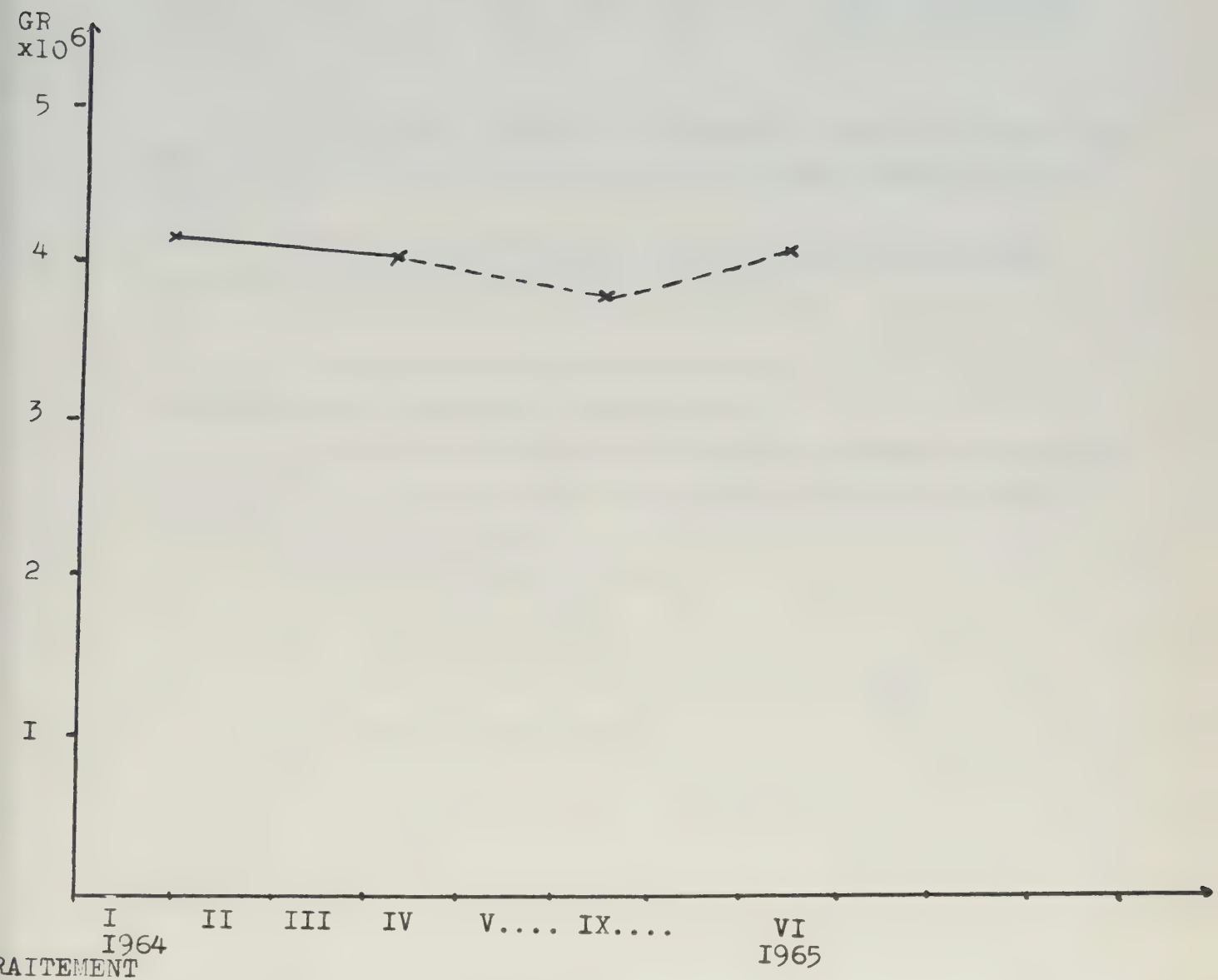
Observation VI



TRAITEMENT

Transf. $\uparrow$





dni- I Img tous les 2j Img
 ne

LES CAS DE LA LITTÉRATURE

Il nous semble fastidieux de reprendre, ne serait-ce que sous forme d'un bref résumé les 60 observations que nous avons pu rassembler dans la littérature.

Nous les présenterons sous forme d'un tableau récapitulatif, rassemblant les principaux caractères de chaque cas.

Certaines observations citées dans des articles ne seront pas rapportées dans le tableau car trop incomplètes.

La première fut décrite en 1944 par DAVID et MINOT chez un enfant de 4 mois $\frac{1}{2}$: ces auteurs démontrent une activité hémolytique du sérum du sujet sur ses propres globules.

D'autres furent rapportées par :

- D A C I E (1953)
- F I S H E R (1947)
- D A U S S E T et M A L I N V A U D (1954)
- S A N S O N E (1957)

DONNEES CLINIQUES-THERAPEUTIQUES
EVOLUTIVES

	Sexe	Age	pâleur	Fièvre	Ictère	spléno. négalie	Hépato. négalie	Transfusions simp. exang.
1. Denys. Van den Broucke 1947	M	7 $\frac{1}{2}$	+	±		2 TDD		+
2. Gasser Hollander 1951	M	7 sen.	++		+	2 TDD	1 TDD	+
3. Meyer 1951	M	13 n	+		+			+
4. Best Linarzi Poncher 1951	M	17 n	+	+				+
5. Millihaps 1952	F	18 n	+		+			+
6. Rose. Nabarro 1952	F	6 n	+		+			+
7. Olivelli. Ferri 1953	F	40 J			+	$\frac{1}{2}$ cn	+	+
8. Fontan. Verger collaborateurs 1953								+
9. Vivell 1954	M	1 an						
10. Fontan. Verger collaborateurs 1955	F	5 n	+		±	+		
11. Bownann 1955	F	22 n	+		+	+	+	
12. Neinan. Michon collaborateurs 1956	M	13 n	+		±	4 TDD	2 TDD	++
13. Grisloin 1956	M	6 n	+					+
14. Solon. Veras Mannés 1956	F	18 n	+		±	3 cn		+
15. Guinbretière 1956	F	23 n						+
16- id-	M	10 n						+
17- id	M	18 n						+
18- id-	F	18 n			+			+
19. Gelli 1956	F	5 M	+		+	3 TDD	3 TDD	

T. C. T. H.	Cort.	Splén.	autre	node	durée	nombre	évolution
		ectomie	Thérap.	évolutif	d'évol.	de crises	
		+		Subaigu	8 n	Nonbreuses	Amélioration
		+		Subaigu	20 j	2	Décès
+				Subaigu	2 n	2	Guérison
				Subaigu	9 n	3	Décès
				aigu	3 sem	1	Guérison
+	Cortisone	+		Subaigu	8n	3	Amélioration
+				Subaigu	1n $\frac{1}{2}$	3	Décès
+	Cortison			Subaigu	10 n	2	Guérison
+	Cortisone			Subaigu		2	Amélioration
+	Cortisone			Subaigu	13n	2	Guérison
				Subaigu	6 n	2	Amélioration
+	Cortisone Hydr.	+		Subaigu	7 n	2	Amélioration
+			Minop terine	Subaigu	18 n	10	Guérison
+					39 j	2	Décès
	Prednisone						Amélioration
	Cortisone						Amélioration
+	Cortisone			Chronique	20 n		Guérison
	Cortisone						Décès
	Cortisone			Subaigu	2 n	1	Guérison

	Sexe	Age	pâleur	Fièvre	Ictère	Spléno. négalie	Hépat. négalie	Transfusions Simple Exang.	
20. O'Connor Vakleher. Watson 1956	F	8n	+		+	3 TDD	3 TDD	+	
21. Martoni Musiani 1956	M	6 n	+	±	+	+	3 TDD	++	+
22. Dicos 1956	F	10n	+	++	±	±	0	+	
23. Berimann 1956	M	2 n	+				1 TDD	+	+
24. Gentili Gelli 1956	F	4 n	+			4 dn	4 TDD	+	
25. id-	M	2ans	+	±				+	
26. Verger Moulinier 1957	F	8 n	+		±	+			
27. id-	F	6 n	+	+	0	0	2 TDD	++	+
28. id-	M	1 an	+	+	±	±	0	++	
29. Carson 1957	F	13 n	+		±	5 cn	3 cn	+	+
30. Saxena Saraswat 1957	M	5 n	+			2 TDD	1 TDD		+
31. Miller Young Shunway		13 n	+			+		+	
32. Coletta Schettini 1959	M	10n	+		+	0	1 cn		
33. Negri Pototshnig Maiolo 1960	M	3 n	+	+	±	4 cn	3 cn	+	4
34. Horveno Hervouet et coll. 1958	F	4n½			+	0	0	++	+

ANCIEN	Cortico th.	Splénec. tonie	Autres thérap.	Mode évolutif	Durée d'évol.	Nombre de crises	évolution
+	Cortiso ne	+		Subaigu	11 n	4	Amélioration
+	Predniso ne Hydroc.	+		Subaigu	3 n		Guérison
	Cortiso ne Hydroc.			aigu	2 n	1	Guérison
+	Cortiso ne	+		Subaigu	18 n	Nbreuses	Guérison
	Predni sone			aigu	3 n	1	Guérison
	Predni sone			aigu	4 n	1	Guérison
	Corti sone			Subaigu	4 n	2	Guérison
	Cortiso ne			Chronique	26n	4	Guérison
	Predniso ne Hydroc.			Subaigu	11 n	3	Décès
				Subaigu	7 n	Nbreuses	Décès
	Predni sone			aigu	15 j	1	Guérison
	Cortiso ne			Subaigu	4 n	2	Guérison
	Predni sone			Subaigu	50 j	2	Décès
	Cortison e Dexaneta sone			Subaigu	3 n $\frac{1}{2}$	7	Décès
	Predni sone	+		Subaigu	3 n	3	Guérison

	Sexe	Age	Pâleur	Fièvre	Ictère	Spléno. mégaly	Hépaton mégaly	Transfusions simple	exang.
35. Coletta. Schettini Di Francisco 1959	M	10 n	+		+	0	1 cn		
36. Roget Beaudoin Jobert 1959	F	14 n	+	+		4 TDD	2 TDD	++	
37. Dass et Colombani 1959	M	8 n			+	+		+	
38. id-	M	2 n			+	++		++	
39. id-	F	2 ans			+	+		+	
40. id-	M	2 ans			+	+		++	
41. id-	F	16 n				+		+	
42. Ranenghi Antonucci 1960	M	9 n		+	±	1 cn	2 cn	+	
43. Schettini Di Francesco Coletta	F	5 n	+		+	1 cn	3 cn	+	
44. id- 1960	F	9 n	+		±	8 cn	4 cn		
45. Massino 1960	F	2 ans	+	+				Pas de Traitement	
46. Cortési 1961	F	16 n	+	±	±	2 cn	+	+	
47. Cabana Borgotti Lucci 1962	M	7 n	+		+	5 cn	3 cn	+	
48. id-	M	5 n	+	+	+	+	3 TDD	+	
49. Iafusco Buffa 1962	M	10 j	++		+	1cn	2cn	+	

ACTH	Corticostéroïde	Splén.ectomie	Autres Thérap.	Mode évolutif	Durée d'évolution	Nombre de crises	Evolution
	Triaminolone			Subaigu	11 n	1	Guérison
	Prednisone	+		Subaigu	15 n	Nbreuses	Décès
	Prednisone	+		aigu	1 n		Guérison
	Cortisone	+		Chronique	20 n		Guérison
	Prednisone			Chronique	17 n		Guérison
	Cortisone Prednisone			Chronique	24 n		Guérison
	Cortisone			Subaigu	5 n		Guérison
	Prednisone	+		Subaigu	10 n	4	Décès
	Prednisone			aigu	46 j	1	Guérison
	Prednisone			Subaigu	37 j	2	Décès
Pas de Traitement				aigu			Guérison
	Triaminolone			aigu	16 j	1	Guérison
	Cortisone			Subaigu	4 n	6	Guérison
	Cortisone			aigu	1 n	1	Guérison
	Prednisone			aigu	4 j	1	Décès

	Sexe	Age	Pâleur	Fièvre	Ictère	Spléno. négalie	Hépat négalie	Trasfusions simples	exang.
50. Ritz et Haber 1962	M	6 sen.	++		0	1 TDD	1 TDD	+	
51. Wilmers et Russel 1964	F	2 m $\frac{1}{2}$	+					+	
52. Bartolozzi Pavani et coll. 1963	M	5 n	+	+		4 cn	2 cn	+	
53. Garbin Mastella 1964	F	4 n.	+	±		2 TDD	3 TDD	+	
54. id-	M	2 ans	+		0	3 TDD	4 TDD	+	
55. id-	F	3 n	+			3 TDD		+	
56. id-	M	6 n	+	++		3 cn	3 cn	+	
57. Queriaux 1964	M	2 n	+		+	++	+	+++	
58. Karaklis Valaes Pantalakis 1964	M	10 n	+	+		3 cn	5 cn	++	+
59. Orsini Raybaud Raoux Pierron 1965	F	13 n	+	+				+	
60. Oski Abelson 1965	F	8 sen	+			1 cn	3 cn	++	+

ACTH	Cortico th.	Splenec tonie	Autres Thérap.	Mode évolutif	Durée d'évol.	Nbre de crises	Evolution
+	Hydroco.			Subaigu	22 sen	4	Amélioration
		+	Thynecto nie	Subaigu	7 n		Guérison
+	Predniso ne Betaméda zone			Subaigu	6 n	3	Guérison
+	Predniso ne			Aigu	58 j	1	Guérison
	Predniso ne	+		Subaigu	15 n	Nbreuses	Décès
+	Predniso ne			Aigu	8 j	1	Décès
+	Predniso ne			Aigu	18 j	1	Décès
	Predniso ne		Chloramino phène purinéthol lauren	Subaigu	9 n	Nbreuses	Amélioration
+	Predniso ne	+	Thynecto nie	Subaigu	9 n	Nbreuses	Guérison
	Predniso ne		G M P Chloroquin e	Chronique	15 n	6	Guérison
+	Predniso ne	+	G M P Héparine Sérum anti serpent Thynectonie	Subaigu	15sen	Nbreuses	Décès

	Sexe	Age	Pâleur	Fièvre	Ictère	Spléno. négalie	Hépat négalie	Transfusions simples	exang.
Observation I	M	2 n $\frac{1}{2}$	+			3 cm		++	
Observation II	M	8 n	+	+	±	+		+	
Observation III	M	18 n	+	+	±		3 TDD	+	
Observation IV	M	5 n	+	±	±	2 TDD	2 TDD	++	
Observation V	F	6 n	+					+	
Observation VI	M	7 n	+		+	2 TDD		+	

ACTH	Corticothé.	Splén ectomie	Autres thérap.	Mode évolutif	Durée d'évol.	Nbre de crises	Evolution
	Prednisone Betametazo ne 5 M P Inuran	+		Subaigu	7 n	Nbreuses	Décès
+	Prednisone Dexametaso ne			Subaigu	7 n	2	Guérison
	Prednisone			Chronique	21 n	4	Guérison
+	Prednisone Hydroc.		Inur an	Subaigu	4 n	2	Guérison
	Prednisone			Subaigu	12 n	2	Amélioration
	Prednisone			Chronique	15 n	plusieurs	Guérison

Nº	GR	GB	PL	Retic	Eryth.	
1	1.340.000			7,40 %	10 20	
2	800.000	60.000	45.8000	7,6 %	3	purpura
3	1.300.000	3.540	364.000	29		
4	1.520.000	17.000		10	3	
5	1.470.000	19.100	190.720	4		
6	790.000	17.300		8		
7	1.500.000	9.700	180.000	40	7	
8						
9	800.000					
10	1.380.000			20	9	
11	1.200.000			38	5	érythroblastopénie
12	900.000			90	200	
13	730.000	6.000				
14	900.000	25.000		59	128	érythroblastopénie
15						
16						
17						
18						
19	3.760.000	5.400	1.000	15		purpura

DONNEES HEMATOLOGIQUES

ET

SEROLOGIQUES

COOMBS		AGGLUTININES		particularités
direct	indirect	chaudes	froides	
0 +++	+	+		
+	+	+		Macrocytes phagocytant GR
+ 1/32	+	+		
+++		+		
+++		+		
+		+	+	
+++		+++		
+		+		
+++				
+		+++		
+	+	+		
+++		complets et incomplets	+	Autoaggl. spontanée
+		+		
		+++		
		+++		
		+++		
		+++		
0	+1/128	1/128		

Nº	GR	GB	PL	Retic	Eryth.	
20	940.000	37.730	600.000	70		
21	1.960.000	10.000	140.000	30	2	
22	> 2.000.000	39.400				
23	1.200.000	11.400	84.000			érythroblas- topénie
24	2.280.000	4.800	12.000	150	1	purpura
25	2.280.000	4.800	10.000			purpura
26	> 2.000.000	15.600	200.000	14 %		
27	1.580.000	9.600		++	5	
28	800.000					Cirrhose
29	1.400.000	3.100	166.000	27		
30	1.320.000	4.050	125.000	3;2		
31	> 2.000.000			30		
32	1.130.000	14.000	181.000	15	12	
33	1.500.000	11.670	180.000	18	22	purpura
34	1.340.000	7.800			1	
35	1.000.000	14.000	286.000	25	1	
36	960.000	15.900			2	
37	1.800.000			++		
38	1.000.000					

COOMBS		AGGLUTININES		PARTICULARITES
direct	indirect	chaudes	froides	
+		+		
++++	+++ -	1/672	1/164	
0		+		Coombs + après 1 mois
+	+++			Coombs + sur érythroblastes
+++	+ 1/52	1/512	0	
+++	+ 1/128	+		
+++	+	+++	+ 1/64	acido hémolysine chaude
+		+++	+ 1/16	
+++		+++	+ 1/84	Hémolysine 20°
+ 1/512		+++	+	
+		+		
+		+		
++++	1/64	+ 1/8	+1/8	
++	1/32	+ 1/128		
+	+	+ 1/16		
		+1/32	incomplet 1/16 complet 1/16	
+ 1/128		+	1/2	
+	+	+		Hémolysine chaude
+		+		

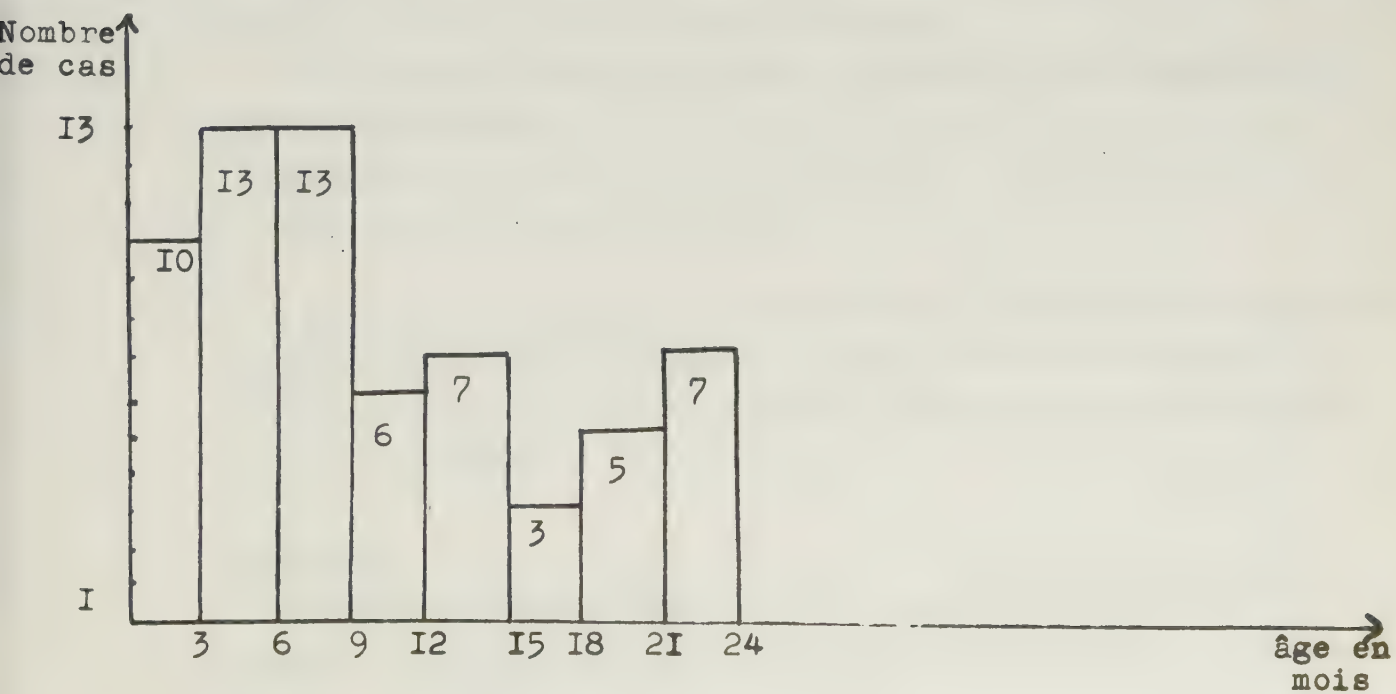
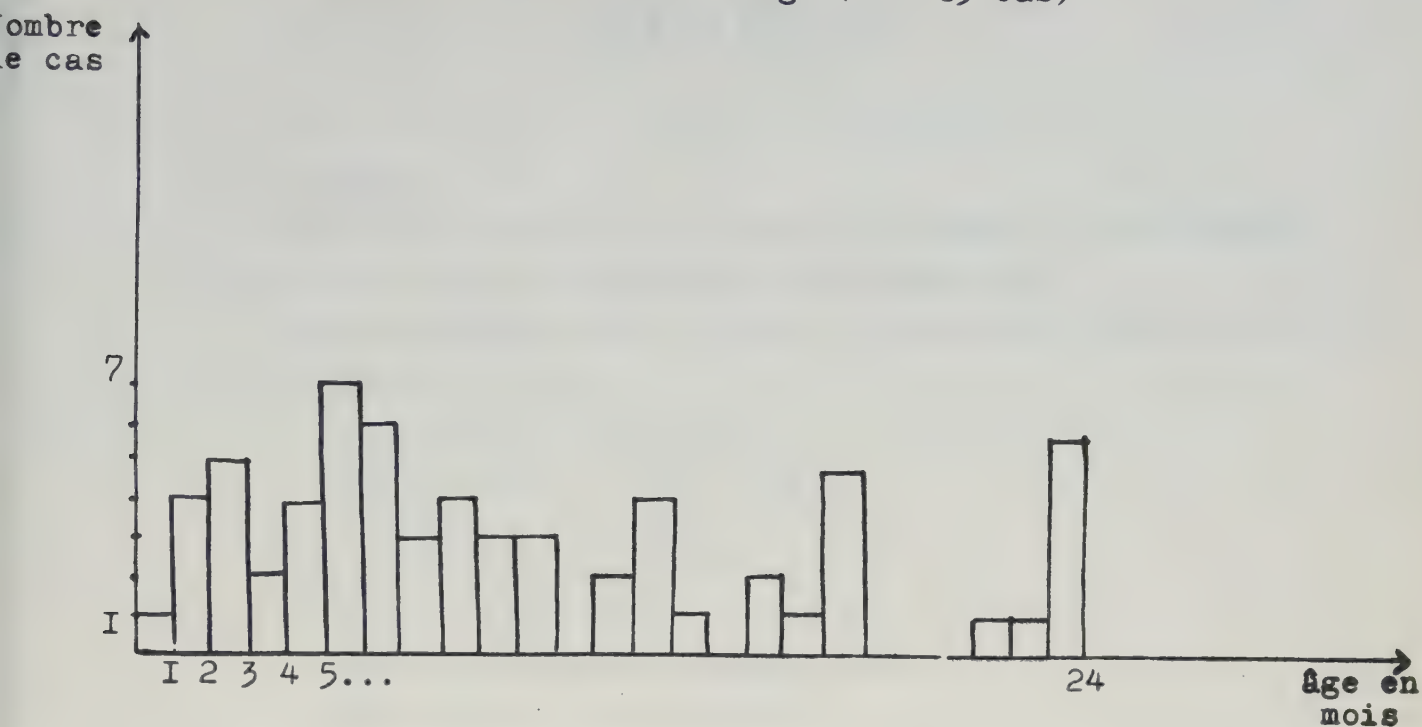
N°	GR	GB	PL	Ret.	Eryth.	
39	1.200.000	G				
40	900.000					
41	900.000	augmentés			210	
42	1.330.000	22.400	260.000			sclérose hépatique
43	1.490.000	10.200	320.000	9,6	2	
44	850.000	4.400	274.000	4	1	
45	2.000.000	3.200		9		érythroblastopénie
46	1.000.000	8.500		40	3	
47	1.680.000	14.500	188.000	85	49	
48	2.850.000	11.600	240.000	9		
49	1.000.000	12.000	290.000	18	5	
50	Hb = 5 gr	9.200	202.000	1		érythroblastopénie
51						
52	1.280.000	12.000	100.000	57		
53	2.450.000	7.200	560.000	53		
54	710.000	18.000		26	23	
55	1.630.000	14.400	185.000	18	16	
56	2.150.000	2.400	300.000	11		

Coombs		Agglutinine		particularités
direct	indirect	chaudes	froides	
+	+	+		
+	+	+		
++	0	+		
+++	+- -	+		
++++	0	1/16	1/8	
++++	0	1/4	1/4	Autoagglutination
+	0	+		
+ 1/32	+	+		
+		+		
+		+		
++1/28	+1/32	+		
++++	++	+		Autoagglutination
		+		
+++	1/256	+		Hémolysineacide
+	+	+	1/512	
0	0	+	1/64	
++++	++++	1/64	1/8	
+++	+++	1/256	1/256	

N°	GR	GB	PL	Ret%	Eryth.	
57	1.300.000		980.000	1	2	érythroblastopénie
58	Hb = 6,5 gr			34		
59	1.650.000	29.400			++	
60	Hb = 4,4 gr	5.300	262.000	1,7	2	
I	1.650.000	13.850		0,45		érythroblastopénie
II	1.400.000	10.300			2	érythroblastopénie
III	1.690.000	9.000				érythroblastopénie
IV	1.160.000		352.000	10	6	
V	3.100.000	14.400				syndrome de bile épaisse
VI	2.020.000	8.500			16	

COOMBS		AGGLUTININES		PARTICULARITES
direct	indirect	chaudes	froides	
+	+	+		
+++	+++	+	1/32	
+		+		
+++	+++			Spécificité C+E
+++	+	+		Anticorps atypiques
+++	+	+		
+++	+	+		
++	+	+		Anticorps atypiques
++	+			
++	+			Anticorps:atypiques

Répartition suivant l'âge (sur 65 cas)



ETIOLOGIE

I La Fréquence

Nous avons rassemblés 66 cas d'anémie hémolytique par auto-anticorps chauds (60 cas dans la littérature et 6 cas personnels)

Parallèlement, nous avons rencontrés 7 observations d'anémies hémolytiques à auto-anticorps froids :

- UNGER, WIENER et DOLAN (1952)
- BAKS, VON LONGHEM et KLOMP (1953)
- CHAPTAL, CAZAL et collaborateurs (1954)
- MOULEDOUS, PEDAILLES, GECARDY (1956)
- BERRY et WATSON (1951)
- SCHETTINI, DI FRANCESCO et COLETTA (1960)
- GRISLAIN, MENARD et BERANGER (1963)

Il semble donc y avoir près de 10 fois plus d'anémies hémolytiques à auto-anticorps de type chaud que de type froid.

II L'âge

Dans notre série de 6 cas : 5 fois le début s'est fait avant un an (obs I - II - III - V - VI) une fois après un an (obs IV)

En fait, à la lecture des 60 cas de la littérature nous avons trouvé la répartition suivante :

- Avant un an : 39 cas / 60 soit 65 % ou 2/3
- Après un an : 21 cas / 60 soit 35 % ou 1/3

La maladie peut survenir à tout âge (courbe 1) mais revêt une plus grande fréquence entre 3 et 9 mois (courbe 2) avec 26 cas soit près de 40 %. Le début le plus précoce a été décrit par IAFUSCO et BUFFA en 1962 chez un enfant de dix jours.

III Le Sexe

Sur nos six cas, cinq étaient de petits garçons. La même prépondérance masculine se retrouve dans la littérature

garçons = 33 cas sur 60 = 55 %

filles = 27 cas sur 60 = 45 %

Cette différence ne paraît pourtant pas significative.

IV Facteurs déclenchants

Dans les jours précédents le début de l'affection, on peut parfois mettre en évidence un épisode "grippal" (observation VI) de même dans la survenue d'une rechute : c'est ce qu'illustre l'observation n° III ; il semble que l'infection à adenovirus ait joué dans ce cas un rôle important.

NEIMAN et collaborateurs (1956 exo 12) ont pu mettre en évidence un virus grippal A.

VIVELL et BETKE (1954 -cas n°9) un virus coxsakie.

GRISLAIN (1956 -cas n°13) et ROGET (1959 - cas n° 36) ont apportés des preuves, mais indirectes, en faveur d'une infection à virus de l'hépatite épidémique.

On connaît chez l'adulte des cas d'anémie hémolytique auto-immune à la suite de mononucléose infectieuse (SMITH et collaborateurs 1963).

Bien que nous n'ayons pas pu mettre en évidence d'infection virale dans l'observation n° V, il semble que l'épisode d'angine érythémato-pultacée accompagnée d'adénopathies et de rash rubéiforme puisse être rattaché à une agression virale.

En effet il existe souvent de tels épisodes rhino-pharyngés dans les antécédents proches de ces enfants mais on sait aussi la fréquence de ces otites, rhino-pharyngites... Pourtant GARBIN et MASTELLA (1964) attribuent volontiers un rôle déclenchant à une infection virale latente au cours de ces épisodes.

On connaît également le rôle déclenchant d'une vaccination. Par l'ébranlement immunologique qu'elle produit, elle peut entraîner une rupture d'un équilibre précaire.

L'agression virale pourrait avoir un rôle semblable.

V L'Hérédité

Certaines anémies hémolytiques chroniques par auto-anticorps sont des maladies familiales : l'existence de cas familiaux est exceptionnel mais il arrive que dans la famille où on découvre une anémie hémolytique par auto-

anticorps un ou plusieurs sujets soient atteints d'anémie pernicieuse, d'arthrite rhumatoïde, de myxoedème "acquis" de l'adulte ou de lupus érythémateux disséminé, maladies qui ont en commun la formation d'auto-anticorps.

C'est pourquoi dans l'enquête étiologique de l'observation I nous avons pratiqué chez le père et la mère un test d'agglutination du Latex, une électrophorèse des protéines sanguines et une recherche des anticorps anti-nucléaires, tous négatifs.

DREYFUS (1964) défend le rôle probable d'un facteur héréditaire dans le déterminisme de certaines anémies hémolytiques par auto-anticorps.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de maladie familiale dans nos 6 observations. Cependant dans l'observation IV, l'hyperbilirubinémie indirecte discrète que l'on retrouvait chez le père et le grand-père a suggéré l'existence d'une hyperhémolyse latente familiale ; une anémie hémolytique genotype ayant été écartée.

GARBIN et MASTELLA (1964) cas N°55 rapportent un cas de coexistence d'une anémie hémolytique par auto-anticorps chauds et de maladie de Minkowski et Chauffard. Le trait microsphérocytaire était porté par les deux parents. Ce fait semble être une simple coïncidence.

Dans l'observation V, nous avons pu mettre en évidence une malformation rénale (hydronéphrose gauche). A notre connaissance, aucun cas semblable n'a été rapporté dans la littérature. Il semble s'agir également d'une coïncidence.

II E T U D E C L I N I Q U E

I Le Début

- peut-être suraigu. C'est en quelques heures que le tableau se constitue. Nous n'en avons pas rencontré de cas.

- souvent il est aigu. En quelques jours comme dans les observations II et IV l'enfant qui semblait jusque là en pleine santé, présente une scène clinique alarmante, évoquant l'anémie aiguë.

- souvent aussi le début est progressif et c'est depuis plusieurs semaines comme dans les observations I et VI que l'enfant semble plus pâle.

Dans 48 cas sur 66 le mode de début est précisé

- début suraigu : pas de cas
- début aigu (2-15 j) : 32 cas = 2/3 des cas
- début progressif (plus de 15 j) : 16 cas = 1/3 des cas

Dans presque tous les cas, le signe d'appel est la pâleur qui frappe l'entourage lorsqu'elle est de constitution rapide comme dans l'observation II. Elle est moins évidente lorsqu'elle est de constitution progressive et dans les observations I et VI, ce sont les troubles du comportement, agitation, cris inhabituels qui incitent les parents à consulter un médecin.

Dans l'observation II, il s'agissait d'une anorexie l'enfant refusant le biberon. Dans d'autres cas de vomissements (2ème rechute obs III) de diarrhée.

La pâleur peut-être impressionnante évoquant l'anémie aiguë accompagnée ou non fièvre, parfois très élevée à plus de 39° comme dans la rechute obs III.

Elle est signalée dans 20 observations sur 65.

Un subictère a été rencontré trois fois dans notre série de cinq cas (observation II III IV) un ictère franc cutano-muqueux a pu être aussi noté (observation VI)

On a noté 33 fois sur 66 cas (la moitié des cas)

- ictère franc 18 fois
- subictère 15 fois

II Les Signes Physiques

Cette pâleur associée ou non à un ictère ou subictère s'accompagne

- d'une splénomégalie que nous avons notée 4 fois sur nos 6 cas.

(observation I II IV VI)

Elle est en effet fréquente puisque rencontrée dans 44 cas sur 66 soit près de 2/3 des cas.

Son importance est le plus souvent modérée : 2 travers de doigt environ.

- l'hépatomégalie rencontrée 2 fois sur nos 5 cas (observation III et IV) était présente dans 32 cas sur 66 soit près de la moitié. Elle s'accompagnait de subictère dans nos deux cas

sur 32 cas : 19 avec ictère

13 sans ictère

- En somme, le tableau clinique évoque d'emblée une hémopathie mais il n'existe pas d'adénopathie périphérique pas de signes bucco-pharyngés rarement un purpura, traduction d'une thrombocytopénie. (4 cas sur 65 = GASSER et HOLLANDER (1951 cas 2) GELLI (1956 cas 19) GENTILI et GELLI (1957 cas 24 & 25)

- l'examen des urines

montre exceptionnellement une hémoglobinurie (1 cas = VIVELL 1952) mais elle peut passer inaperçue. Une urobilinurie (observation III) semble plus fréquente pour peu qu'une rechute soit forte.

- Les radiographies du squelette sont normales. Il n'y a aucun des stigmates osseux décrites dans les maladies hémolytiques génotypiques.

III ETUDE HEMATOLOGIQUE

I Le Sang Périphérique

1) Les Globules rouges.

Dans 5 de nos observations, l'anémie était très importante voisine de 1.500.000 globules rouges/mm³. Le taux de l'hémoglobine est diminué parallèlement.

C'est une anémie normochrome.

Dans 9 cas sur 66 le chiffre globulaire n'est pas précisé.

Sur 57 cas :

moins de 1 Million/mm ³	= 13
de 1 à 2 Millions	= 35 = 62,5 %
de 2 à 3 Millions	= 7
plus de 3 Millions	= 2

L'anisocytose notée particulièrement dans l'observation n° IV est fréquemment signalée. Elle s'accompagne souvent de sphérocytose et parfois comme dans ce cas de Macrocytose notés également par FISHER chez un nourrisson de 6 mois.

Pour WIELLOUCHBY, PEANS, SHARP et SKIELAS (1961) ce phénomène serait dû à une carence relative en acide folique. Il traduit l'hyperactivité médullaire.

Nous avons relevé 5 cas d'autoagglutination spontanée dans la littérature :

NEIMAN-MICHON et collaborateurs (1956) cas 12

MILLICHAP (1952) cas 5

SCHETTINI, DI FRANCESCO, COLETTA (1960) cas 44

IAFUSCO et BUFFA (1962) cas 49

RITZ et HABER (1962) cas 50

SANSONE (1957) insiste sur un aspect particulier des hénaties qu'il nomme "enazie" a fus:ø décrites également sous le nom de cellules en fuseaux par BESSIS et FREIXA (1947). SANSONE observe également en contraste de phase, des images particulières d'agrégation des globules rouges autour d'un élément leucocytaire central réalisant un "aspect en marguerite". Il considère ce phénomène comme un stade de préphagocytose auquel fait suite une érythrophagocytose véritable avec englobement puis digestion d'un globule rouge par un élément blanc : une telle image a été également observée par GASSER et

HOLLANDER (1951). Nous ne l'avons pas notée personnellement.

Les Réticulocytes

donnent un reflet assez fidèle de l'érythropoïse. Ils peuvent être extrêmement nombreux au cours des crises hémolytiques. Dans l'observation I ils ont atteint le chiffre de 500 pour 1.000 G.R.

Ils représentent volontiers un contingent macrocytaire.

Une réticulocytopénie est parfois rencontrée comme dans nos observations I et II et permet de dépister une crise érythroblastopénique qui fait figure de véritable complication de la maladie.

Cependant CROSBY et RAPAPORT ont décrit des cas où une réticulocytopénie pouvait coexister avec une moelle hyperplasique ce fait inhabituel paraît avoir, d'après ces auteurs, un fâcheux pronostic. Un tel phénomène ne semble pas être l'apanage des anémies hémolytiques auto-immunes puisque GASSER (1955) en rapporte un cas chez un nourrisson de un mois et demi présentant une incompatibilité Rhésus foeto maternelle. L'auteur pense que l'hémolyse touchait à la fois les réticulocytes et les globules rouges adultes.

L'Erythroblastémie

se rencontre souvent : il s'agit de normoblastes polychronatophiles, parfois en grand nombre lorsque l'hémolyse a été rapide.

2 % G.R. dans l'observation II

6 % G B dans l'observation IV

16 % G B dans l'observation VI

Elle est signalée 33 fois sur 66 soit dans 1 cas sur 2

2) Les GLOBULES BLANCS

Une leucocytose voisine de 10.000 G B/mm³ a été constatée dans nos 6 cas. Elle est en effet fréquente sur 44 cas où des données numériques sont trouvées

moins de 5.000 G B = 8 cas

de 5.000 à 10.000 = 10 cas

de 10.000 à 15.000 = 14 cas

de 15.000 à 20.000 = 7 cas 26 cas

plus de 20.000 = 5 cas

GASSER et HOLLANDER (1951) cas 2 rapportent une leucocytose à 60.000 G B par mm^3 dont 50.000 lymphocytes.

DUCOS (1956)(cas 22) dans sa thèse signale une leucocytose à 39.400 avec 67 % des lymphocytes.

Cette lymphocytose est fréquente mais il faut tenir compte du jeune âge.

La leucopénie semble plus rare = 8 cas. Elle semble parallèle à l'anémie et n'était que dans un cas (45) contemporaine d'une crise crythroblastopénique médullaire.

3) Les Plaquettes

sont le plus souvent en nombre et d'aspect normal initialement, comme dans nos observations. Cependant une thrombopénie accompagnée de purpura peut se rencontrer = 4 cas (2 - 19 - 24 - 25) de même une hyperplaquettose = 2 cas (plus de 500.000/ mm^3 (20 - 53). Cette hyperplaquettose était primitive et non secondaire comme dans notre observation V.

EVANS et collaborateurs (1951) ont défendu une pathogénie commune à l'anémie la leucopénie, la thrombocytopénie possibles et GENTILI et GELLI (1957) proposent le terme d' "immuno pancytopenie."

II Le Myelogramme

L'aspect habituel est celui d'une moelle d'anémie hémolytique typique avec hyperplasie des cellules érythropoïétiques, avec un rapport éléments rouges / éléments granuleux qui n'excède jamais l'unité. Cette hyperplasie porte sur tous les stades de maturation et peut atteindre et même dépasser 70 % des éléments cellulaires.

L'érythropoïèse est habituellement de type normoblastique, parfois macronormoblastique comme dans les observations IV et VI.

Des crises érythroblastopéniques peuvent cependant se rencontrer : initialement comme dans nos observations I et II ou secondairement comme dans notre observation III. Fréquentes dans notre série, elles semblent plus rares dans la littérature : 6 cas sur 60 (BOWMAN 1956 cas 11 - MARTONI et MUSIANI 1956 cas 21 - BERKMAN 1956 cas 23 - SOLONVERAS et MANIOS 1956 cas 14 - RITZ et HABER 1962 cas 50 - MASSIMO 1960 cas 45)

De telles crises ont été signalées par divers auteurs, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, dans des anémies hémolytiques chroniques d'origine variée. Bien connues chez les malades atteints de splérocytose héréditaire, de telles crises peuvent survenir également dans les anémies hémolytiques auto-immunes comme le soulignent CROSBY et RAPPAPORT (1956).

La durée d'une telle crise est variable : un mois environ dans notre observation I et II, beaucoup plus prolongée et entraînent la mort comme dans le cas 14 (SOLON - VERAS - MANIOS 1956)

Le mécanisme de l'érythroblastopénie est discuté :

- s'agit-il d'une agression immunologique directe des érythroblastes? SOLON - VERAS et MANIOS dans leur observation signalent un aspect pycnotique ou en lysis des rares érythroblastes qu'ils rencontrent sur les frottis médullaires et des érythroblastes de taille anormalement grandes.

MARTONI et MUSIANI décrivent également des érythroblastes plus grands que la normale, un nombre discret d'éléments variables en forme et en dimension, les uns ronds ou ovales, les autres irréguliers, en étoile. Certains rappellent par leur chromatine nucléaire et par l'aspect de leur protoplasme des éléments endothéliaux mais d'une taille plus grande.

D'autres auteurs comme RITZ et HABER (50) signalent un arrêt de maturation à un stade déterminé : dans leur observation au pronormoblastes ; l'observation

n° II en est un exemple avec arrêt de maturation à l'erythroblaste basophile.

Des faits plus précis sont en faveur de l'atteinte directe des erythroblastes : PISCIOTTA et HINZ ont pu déceler par le sérum antiglobuline la présence d'auto-anticorps à la surface d'erythroblastes médullaires.

SACHETTI, DIENA et ROSSI ainsi que BERGMANN 1956 cas 23 ont observé des altérations importantes des erythroblastes cultivés dans du sérum de malades atteints d'anémie hémolytique auto-immune.

Quant à GASSER il proposait de distinguer les anémies hémolytiques auto-immunes de type habituel, où seuls les erythrocytes mûrs sont atteints par les auto-anticorps, et celles où les précurseurs plus jeunes sont également altérés, la maladie étant d'autant plus grave qu'elle atteint des éléments plus jeunes.

- s'agit-il d'un "épuisement" médullaire?

Un tel mécanisme peut-être discuté lorsque l'erythroblastopénie apparaît en cours d'évolution.

- un éventuel hypersplénisme pourrait-il être en cause?

On sait l'effet de presseur de la rate sur l'hématopoïèse et l'hypersplénisme expliquerait pour LEES la thrombocytopénie parfois associée et justifierait la splenectomie dont l'effet est parfois favorable (MARTONI)

Enfin une diminution de l'activité erythropoïétique plasmatique peut-elle être incriminée?

MASSIMO (1960) a utilisé pour évaluer cette activité, un test biologique basé sur la réactivation de l'erythropoïèse par des injections du plasma étudié à des rats en aplasie médullaire post-transfusionnelle. Dans un cas d'anémie auto-immune, compliquée d'hypoplasie erythroblastique marquée, chez un enfant de 2 ans. L'auteur a pu mettre en évidence une augmentation de l'activité erythropoïétique du plasma. (activité 10 fois supérieure à celle d'un plasma d'un enfant sain du même âge).

INTROZZI, MARINONE et CORSO, sur la base du comportement des facteurs erythropoïétiques plasmatiques, ont distingué les aplasies médullaires en deux groupes.

- celles avec élévation de l'activité erythropoïétique, dues à une lésion propre de la moelle.

- et celles avec une activité erythropoïétique nulle, dues à une insuffisance

de stimulation de la moelle.

Ces faits plaident donc aussi en faveur de l'origine médullaire de l'erythroblastopénie.

IV ETUDE DE L'HEMOLYSE

L'hémolyse peut-être brutale, suraigue, intravasculaire, entraînant la libération dans le courant sanguin, d'hénoglobine. Ce fait est rarement constaté et nous n'en avons pas relevé de cas chez le nourrisson à la lecture de la littérature.

Le plus souvent, l'hémolyse se fait de façon plus lente entraînant la formation intratissulaire, en particulier dans le système réticulo-endothélial, de bilirubine libre ou indirecte.

L'Hyperbilirubinémie libre

a été rencontrée dans 5 de nos 6 cas (observations I - III - IV - V - VI).

Malgré son manque de spécificité (Dacie) ce dosage est un examen simple de pratique courante.

La technique utilisée à Lyon est la diazo-réaction (formation d'un dérivé diazoté de couleur rouge) avec mesure au photomètre MEUNIER.

Bruno CHATAING dans sa thèse (1965) a décrit en détails les différentes techniques utilisées au centre de Transfusion Sanguine de LYON. C'est pourquoi nous n'y insisterons pas.

L'augmentation du taux de la bilirubine libre, était modérée dans nos cas : entre 0,9 à 2,5 ng/100 ml de plasma. (Normale moins de 1 ng)

Elle était absente dans l'observation N° II : on peut se demander si dans ce cas l'erythroblastopénie coexistante diminuant l'apport de G.R. nouveaux n'abaissait pas le nombre des G.R. détruits. Malgré la reprise de l'erythropoïèse, la bilirubine indirecte ne s'éleva pas.

La Fragilité Globulaire

- la résistance osmotique en solution hypotonique est l'épreuve la plus utilisée. On peut : soit établir une courbe d'hémolyse en fonction de l'hypotonie du milieu, soit comme nous le faisons ne déterminer que 3 points :

hémolyse initiale ou insipiens = normale 4,3 - 5,2

hémolyse moyenne ou 50 % normale 2,5 - 3,1

hémolyse totale ou terminale normale 3,7 - 4,3

Dans nos six observations, nous avons observé une diminution discrète des résistances globulaires osmotiques, au cours des poussées hémolytiques. Elles se normalisent lorsque celles-ci rétrocedent.

Ce fait, fréquemment noté dans la littérature, va de pair avec la microsphérocytose, le sphérocyte étant plus sensible aux solutions hypotoniques que le G.R. normal.

La résistance mécanique étudiée dans trois de nos observations était discrètement diminuée dans l'observation V (15 % d'hémolyse) beaucoup plus fortement dans l'observation II (25 % d'hémolyse) et dans l'observation V (32 %).

La résistance acide (test de CROSBY) que nous pratiquons systématiquement, car sa spécificité est considérée comme absolue dans la maladie de MACHIAFAVA, MICHAELI, est normale dans nos six cas. Ce test peut-être un appoint au diagnostic différentiel.

L'étude du revêtement globulinique des hématies

a été possible grâce au test au sérum antiglobuline, mis au point en 1945 par COOMBS, MOURANT et RACE : par des injections répétées de sérum humain à un lapin, ils obtiennent un sérum anti-globuline humaine, capable d'agglutiner les G.R. enrobés d'anti-corps. Cette technique, utilisée tout d'abord pour le dépistage des iso-anticorps, a été appliquée par BOORMAN DODD et LOUTIT à la recherche des auto-anticorps.

Si, après avoir lavé les hématies à plusieurs reprises, pour les débarrasser de tout résidu plasmatique, on les met en contact avec un sérum anti-globuline et si on observe une agglutination, le test de COOMBS direct est dit positif.

En pratique, nous utilisons deux sérums antiglobulines :

- un sérum anti-gamma globulines : il s'agit d'un sérum dilué et standardisé pour la détection optimale des anticorps anti-rhésus (évitant en particulier les phénomènes de zone).

- un sérum antiglobulines "large spectre", non ou peu dilué, susceptible de détecter, outre les gamma globulines, les revêtements non gamma globuliniques. Sur lame, nous mettons en contact une goutte de suspension d'hématies dans une solution saline à 40 % avec une goutte des deux sérums "anti-gamma" et "large spectre".

Lorsqu'une des réactions ou les deux sont positives, on prépare des mélanges au $\frac{1}{2}$ du sérum large spectre, d'une part dans de l'eau saline (dilution), d'autre part dans une solution de gamma-globulines humaines (neutralisation).

Après contact sur lame avec une solution des G.R. à tester, si la réaction est positive avec la solution saline, mais négative avec le sérum Adsorbé sur les gamma globulines, le revêtement globulaire est dit-on : de nature gamma globulinique. Au contraire, si la réaction est positive avec les deux solutions le revêtement est dit : de nature non-gamma globulinique.

Dans l'anémie hémolytique par auto-anticorps chauds, le test de Coombs direct est positif, de type gamma globulinique. Des exemples typiques en sont donnés par les observations II - III - V. Ceci correspond à la fixation de gamma globulines sur les hématies. C'est le cas aussi des anémies hémolytiques par iso-immunisation.

Le type non gamma globulinique, traduit très probablement la présence de bêta-globuline, ou de fractions du complément : c'est le cas des anémies hémolytiques par auto-anticorps froids.

Or dans trois de nos observations (I - IV - VI) nous avons trouvé à la fois un test de COOMBS de type gamma-globulinique et de type non gamma - globulinique ; un tel phénomène a déjà été noté par DACIE, VAUGHAM et WALLER ; CASSEL et CHAPLIN ; CHRISTEN, JACOTTET et WUILLERET.

Il semble y avoir une évolution dans le temps : le revêtement mixte, gamma et non gamma devenant exclusivement gamma globulinique, c'est-à-dire typique de l'anémie hémolytique par auto-anticorps chauds ; pour aller ensuite en s'atténuant et enfin disparaître.

Dans l'observation VI, l'évolution a été un peu différente : le revêtement des hématies est à chaque ~~fois~~ examen à la fois gamma et non gamma puis a fini par disparaître. Cinq mois après, un nouvel examen montrait un revêtement non-gamma globulinique.

DACIE a pu éluer les protéines donnant une réaction non-gamma globulinique. L'éluant était ensuite adsorbé sur des G.R. normaux. Ceux-ci se comportaient alors, avec un sérum anti-globuline neutralisé, comme s'ils étaient revêtus de gamma-globulines.

Il est donc tentant d'admettre qu'un revêtement de type non gamma

globulinique est toujours associé au type gamma globulinique et le masque plus ou moins.

En pratique, la constatation d'un test de Coombs de nature non-gamma globulinique, n'éclaire pas, bien au contraire, le diagnostic d'anémie hémolytique par auto-anticorps chauds ; et la répétition des tests sérologiques au cours de l'évolution, permettra de préciser le type de l'anémie hémolytique = à auto-anticorps chauds ou anticorps froids.

On a pu préparer chez l'animal des sérums spécifiques des différentes fractions protéiques du plasma (anti gamma globuline, anti-béta. ...) qui ont permis de préciser la nature du revêtement globulinique des hématies. L'auto-agglutination des hématies en milieu albumineux met en évidence également la présence d'anticorps incomplets à la surface des hématies. Ce test est considéré comme moins spécifique. Nous l'avons mis en évidence dans trois de nos cas (observations III - V - VI)

Elle rend difficile le groupage rhésus et entraîne parfois des erreurs comme dans deux de nos cas (III - IV)

Par la méthode habituelle en milieu albumineux la réaction est positive.

Nous vérifions alors le groupe rhésus à l'aide d'un sérum anti-D complet actif en milieu salin.

Une erreur de groupage pourrait avoir des conséquences très fâcheuses entraînant une iso-immunisation en plus de l'auto-immunisation.

Etude des anticorps libres dans le plasma

peut se faire par diverses techniques :

-le test de Coombs indirect recherche dans le sérum la présence d'anticorps incomplets vis à vis de globules rouges compatibles ; dans un premier, temps, on met en présence le sérum du malade et des iso-globules. Puis ces globules sont testés avec le sérum anti-globuline, qui les agglutine s'ils ont fixé un anti-corps. Le test de Coombs indirect est dit positif.

-surtout nous utilisons l'iso-agglutination des hématies trypsinisées.

Des iso-globules R1 R2 sont lavés et ajoutés à une solution tampon contenant de la trypsine à 10%.

Après incubation, ces hénaties sont lavées, remises en suspension et mises en présence du sérum à étudier.

Dans le cas de positivité, le test est refait vis-à-vis des même hénaties Rh + mais aussi Rh - et des propres hénaties du sujet.

Au cours d'une anémie hémolytique auto-immune, il s'agit d'un "pan-anticorps" actif sur les trois types d'hénaties.

On peut ainsi éliminer les "iso-anticorps" non actifs sur les globules du sujet.

Caractérisation des auto-anticorps

peut se faire

- par leur optimum thermique=anticorps chauds ou froids ou diphasiques.

- par leur action sur les globules : agglutinants ou hémolysants.

- par leur poids moléculaire et le milieu dans lequel ils agissent :

les anticorps complets (ou bivalents) à gros poids moléculaire, agissant aussi bien en milieu salin qu'albumineux.

les anticorps incomplets (ou univalents) à faible poids moléculaire et n'agissant qu'en milieu albumineux.

- enfin, par l'étude des éluats et de leur spécificité éventuelle.

Les auto-anticorps froids

sont les plus souvent des agglutinines froides complètes actives de 4 à 209. lorsqu'elles sont à un taux élevé, elles peuvent être responsables d'anémie hémolytique grave.

Elles donnent un test de Coombs de type non-gamma globulinique.

La constatation d'un faible taux d'agglutinines froides complètes jusqu'à 1/64) est fréquentes chez les sujets sains, et ne comporte aucune signification pathologique.

Personnellement, dans nos 5 cas nous n'en n'avons pas rencontré. Elles sont signalées dans 13 observations de la littérature à des taux inférieurs à 1/64 et dans trois cas, (MARTONI - MUSIANI 1956 cas 21 - GARBIN et MASTELLA 1964 cas 56 et 53) à des taux nettement pathologiques: nous pouvons alors parler d'association d'une anémie hémolytique à auto-anticorps froids et à auto-anticorps chauds.

Ces auto anticorps sont des macromolécules (S 20 w -16-19) Béta -2 - M globuline, pour les quelles une spécificité I a été démontrée.

Les auto-anticorps chauds

sont le plus souvent des agglutinines chaudes incomplètes, mises en évidence par l'auto-agglutination des hématies à 37°, en présence d'albumine et par l'agglutination des iso-globules trypsinisés à 37°

Elles donnent un test de Coombs de type gamma globulinique .

Elles ont été rencontrées dans nos 6 cas et mises en évidence dans la plupart des cas de la littérature.

Bien que plus fréquentes, leur étude est moins aisée que dans la variété froide. La raison en est qu'il est rare de trouver de fortes concentrations d'anticorps dans le sérum des malades ; probablement parce qu'il est constamment adsorbé par les propres hématies du sujet, à la température du corps (Dacie)

Ces anticorps paraissent être des gamma-globulines de faible poids moléculaire (S 20 w 7)

Dans 4 de nos observations (I - II - III - V) nous n'avons reconnu aucune spécificité : ce sont des "pan-anticorps non spécifiques". C'est le type habituellement rencontré.

Cependant dans l'observation IV, nous avons pu reconnaître au cours de l'évolution, après disparition des auto-anticorps libres dans le sérum, une spécificité dans le système Rhésus = anti - E.

Parmi les 60 cas que nous avons rassemblés dans la littérature, une telle spécificité n'a été notée qu'une fois (OSKI et ABELSON 1965 cas 6) - WEINER et collaborateurs (1953) démontrent pour la première fois une spécificité anti-e, d'un auto-anticorps chaud élue à partir des hématies d'un malade de génotype R_1R_2 (CDE/CDe)

Depuis lors, les observations d'une telle spécificité se sont multipliées et l'anti-e est le plus fréquemment rencontré.

Pour SALMON les cas où une spécificité dans le système Rhésus habituel CDE pourrait être démontrée, ne dépasserait pas le tiers des anémies hémolytiques auto-immunes.

WEINER eut l'idée d'étudier un grand nombre d'éluats supposés "non spécifiques" à l'aide d'hématies de phénotype Rh exceptionnels.

Ses premiers résultats rapportés au 8e congrès Européen des Sociétés d'hématologie en 1961, indiquaient qu'une spécificité Rh pouvait être démontrée dans tous les éluats.

- certains n'agglutinent pas les hénaties en déléction partielle (pdl) (classe III)

- d'autres les agglutinent faiblement (classe II)

- d'autres les agglutinent normalement (classe I)

Récemment WEINER et VOS étudiant les réactions de ces éluats, vis à vis des hénaties en déléction totale (d l) ont reconnu la présence d'un anticorps agglutinant ces hénaties soit "anti-dl".

Ces faits peuvent se résumer ainsi (SAEMON) ; les éluats d'anémie hémolytiques acquise peuvent contenir 3 types possibles d'anticorps :

- l'un actif seulement sur les hénaties normales (anti-nl) correspond à un antigène produit par ce que, en terme C D E, on appelle le locus Ee.

- le second, actif de plus sur les hénaties en déléction partielle = anti pdl

- le dernier, actif également sur les hénaties en déléction totale = anti dl.

L'auto-anticorps reconnaît donc un antigène de groupe, formé sous contrôle génétique

- des agglutinines chaudes complètes qui n'agissent qu'à 37° semblent très rares.

GASSER et HOLLANDER (1951 cas 2) et NEIMAN et collaborateurs (1956 cas 12), rapportent des cas d'association d'agglutinines chaudes complètes et incomplètes.

- des hémolysines chaudes, actives en milieu acide, associées aux agglutinines incomplètes, ont été démontrés dans 4 cas (VERGER et MOULINIER 1957 cas 26 et 28 - BARTOLOZZI, PAVARI et collaborateurs 1963 cas 52 - DAUSSET et COLOMBANI 1959 cas 37)

D'autres examens biologiques peuvent-ils avoir un intérêt?

I L'électrophorèse des protéines sanguines

étudiée dans 3 de nos 5 cas ne montre que de discrètes anomalies, non concordantes d'une observation à l'autre.

Les recherches dans ce domaine donnent des résultats contradictoires.

CHARBONNIER et DAUSSET (1953) ont signalé un abaissement significatif des alpha 2 et des Bêtas globulines dans 5 cas sur 9 d'anémie hémolytique par auto-anticorps chauds.

GELLI et DELLA SANTA (1957) ont repris le problème à partir de 7 cas d'anémie hémolytique acquise dont 5 cas idiopathiques et 2 cas secondaires.

Ils concluent que le syndrome immunologique ne modifie pas le cadre protéique sanguin dans les cas idiopathiques, mais que l'on peut rencontrer une augmentation de la fraction globulinique, une hyper ou une hypoprotidémie totale dans les cas secondaires.

II Le bilan enzymatique globulaire

pratiqué dans un but de recherche, dans trois de nos observations, a été normal.

Ce bilan explore le métabolisme anaérobie et aérobie du glucose à l'intérieur de globule rouge.

LOHR (Tubingen) , dont nous utilisons la technique, a déterminé les valeurs normales pour chaque enzyme par de multiples dosages chez des adultes normaux, et a fixé l'écart-type. Chez les enfants, de telles valeurs n'ont pu être encore déterminées, car nous ne possédons pas un nombre suffisant de cas pour permettre une statistique valable. Cependant les chiffres paraissent pour la plupart des enzymes étudiés, assez proches de ceux déterminés chez l'adulte et, d'après notre expérience nous pouvons apprécier si le bilan paraît normal ou non.

Les chiffres pourraient être notablement augmentés lorsqu'il existe une importante régénération globulaire : les érythroblastes et réticulocytes sont en effet plus riches en enzyme que les hématies mûres.

Peu d'auteurs, à notre connaissance, se sont intéressés aux modifications du métabolisme globulaire dans les anémies hémolytiques auto-immune.

BRAHEC, BICANOVA et collaborateurs (1965) notent dans ces cas, une activité augmentée de façon significative de la glucose-6 - phosphate deshydrogénase, de la phosphatase acide et de la respiration en présence de bleu de méthylène. Les malades, présentant un Test de Coombs direct très positif, avaient une activité réduite de l'acétyl-choline-estérase.

E V O L U T I O N

On distingue classiquement :

-une évolution aiguë, en quelques jours ou en quelques semaines au maximum, considérée souvent comme bénigne.

-une évolution subaiguë, avec succession de crises hémolytiques subintrantes pendant plusieurs mois, et entraînant fréquemment la mort.

-une évolution chronique : après une phase d'installation lente, les crises hémolytiques se reproduisent à intervalles plus ou moins espacés avec des rémissions complètes.

I. L'évolution aiguë

Nous n'en avons pas d'exemple dans notre série

La crise hémolytique unique s'installe rapidement et évolue en quelques jours ou en quelques semaines

-soit vers la guérison : cette forme est identique, pour beaucoup d'auteurs, à l'anémie de LEDERER, BRILL

-mais la mort peut survenir dans un état de collapsus et de choc anémique irréversible.

Une telle évolution a été rencontrée 14 fois sur 63 soit 22 % (dans 3 cas le mode évolutif n'est pas précisé)

guérison	:	11 cas
décès	:	3 cas

II. L'évolution subaiguë

a été rencontrée 4 fois sur nos 6 cas : observation I II IV V.

Après un début rapidement progressif ou par une crise hémolytique aiguë, la maladie évolue par poussées successives, malgré les efforts thérapeutiques.

La mort peut survenir comme dans l'observation I, après répétition de plus en plus rapprochée des épisodes hémolytiques.

La guérison est cependant fréquente après plusieurs mois mais la négativation des tests sérologiques n'est pas synonyme de guérison, car rien ne prouve l'extinction du processus immunologique en cause.

Une rechute peut survenir à une plus ou moins longue échéance et nous manquons pour beaucoup de cas d'un recul suffisant qui permettrait de juger de la véritable nature évolutive de la maladie.

Ce type d'évolution est très fréquent.

Sur 63 cas 40 ont une évolution subaiguë soit 64 %

décès	:	13 cas
amélioration	:	8 cas
guérison	:	19 cas

III. L'évolution chronique

Les observations III et IV sont le type de ces évolutions : la maladie s'installe insidieusement, et, de temps en temps, survient un épisode hémolytique un peu plus intense sur un fond d'hémolyse latente.

Ce type d'évolution est assez rare chez le petit enfant puisque nous l'avons rencontré 8 fois sur 63 cas, soit 13,5 % des cas.

Ces 8 cas ont évolués vers la guérison en un temps variable de 17 mois à 26 mois. Il faut faire la même réserve que précédemment : l'évolution n'est pas prévisible et une rechute peut survenir à tout moment.

IV. Les évolutions compliquées

L'erythroblastopénie a été étudiée précédemment.

L'anémie hémolytique par auto-anticorps peut se compliquer de lithiase biliaire comme toute anémie hémolytique.

L'évolution de l'observation V a été marquée par l'apparition après 7 mois d'évolution, d'un ictère franc cutanéomuqueux, avec hépatomégalie majeure, et biologiquement les caractères d'un ictère rétionnel. Il semble s'être agi d'un syndrome connu chez le nourrisson sous le nom de "syndrome de bile épaisse". La corticothérapie nécessitée par l'anémie hémolytique, a sans doute aidé à l'évolution favorable de ce syndrome.

Un tel syndrome n'a pas été signalé dans la littérature.

DREYFUS et WIDAL dès 1951 ont souligné la fréquence chez l'adulte de l'association d'une anémie hémolytique auto-immune et d'une lithiase biliaire, habituellement latente, lorsque l'évolution se prolonge.

Un cas d'évolution vers une cirrhose a été présenté par VERGER et MOULINIER (1957) cas 28 et par RAMENGHI et ANTONICCI (1960 - cas 42). Dans l'anémie auto-immune spontanée de la souris, Melyer et Howie ont décrit des lésions d'Hépatonécrose fréquentes.

Chez l'homme, CHEVREL, BOUREL et RICHIER étudiant des prélèvements faits par biopsie hépatique dans 16 cas d'anémie hémolytique auto-immune, observent toujours un élargissement des espaces portes ou une fibrose obstruant un encerclement des plages parenchymateuses, réalisant dans certains cas de véritables images cirrhotiques. Le réseau de réticuline est constamment hypertrophié. Les cellules hépatiques elle-même sont altérées.

Donc les auto-anticorps possèdent un pouvoir cytotoxique sur la cellule hépatique. De nombreux auteurs ont signalé ce fait.

T H E R A P E U T I Q U E

Bases pathogéniques

L'anémie hémolytique est une maladie par auto-anticorps, d'étude relativement facile mais difficile à reproduire expérimentalement. Par contre l'anémie hémolytique auto-immune spontanée de la souris N Z B / B L a été étudiée particulièrement par BURNET, HOLMES, HELYER et HOWIE.

Plusieurs théories pathogéniques s'affrontent :

-une théorie périphérique :

l'hématie modifiée par un agent extérieur deviendrait antigénique mais expérimentalement il ne suffit pas de modifier des hématies et de les réinjecter chez le sujet pour produire une anémie hémolytique.

-une théorie centrale :

théorie de BURNET : l'anémie hémolytique auto-immune est due à l'activité de " clones oubliés " provenant d'une mutation somatique (ou d'une anomalie de différenciation) des cellules lymphoïdes, productrices d'anticorps, chez des personnes ou des animaux prédisposés génétiquement. L'auteur considère que l'anémie hémolytique est due à une rupture de la tolérance antigénique à un clone

-l'anémie hémolytique spontanée de la souris NZB/BL reconnaît une origine génétique. Elle a pu être transmise par le transfert de cellules spléniques (HOLMES-GORRIE et BURNET) ou par des greffes de thymus (HELYER et HOWIE), le thymus des animaux malades contient des centres germinatifs qui apparaissent approximativement au moment des manifestations sérologiques.

-la splénectomie précoce ralentit la survenue de la réaction de Coombs directe positive et diminue toutes les manifestations de l'anémie hémolytique. Par contre elle augmente la fréquence de la néphrite sévère chez ces animaux (HOLMES et BURNET 1963).

La corticothérapie (ACTH) entraîne expérimentalement chez ces souris, une augmentation spectaculaire de l'état général et une diminution des signes cliniques et biologiques avec diminution des anticorps libres et liés aux GR ; mais on n'observe jamais de rémission complète ou permanente. La rechute survient environ 1 mois après l'arrêt du traitement (HELYER et HOWIE).

Les corticoïdes ont un tropisme tout particulier pour le système lymphoïde et le système réticulo-endothélial, où les cellules immunologiquement compétentes forment ces anticorps.

-L'existence d'une spécificité dans le système Rhésus est également un argument en faveur de l'origine génétique de l'anomalie que constitue les auto-anticorps.

LES MOYENS THERAPEUTIQUES

I. Les transfusions

ont été utilisées dans nos 6 cas et dans presque tous les cas de la littérature sauf dans 6 cas (9-19-26-35-30-45) 4 formes d'évolution aiguë et 2 formes d'évolution subaiguë.

Les transfusions sont un appoint thérapeutique non négligeable. Elles permettent de lutter avec efficacité contre une déglobulisation intense, qui nécessite souvent un traitement d'urgence (observations I.II.III.IV.VI). On utilise alors du sang total.

L'on peut aussi, comme nous l'avons pratiqué, employer des globules déplasmatisés ou purée globulaire, qui apporte la même quantité d'hématies sous un volume plus restreint, évitant le risque de surcharge hémodynamique chez le nourrisson.

Mais les transfusions ne sont pas toujours sans danger et dans l'observation II, l'enfant présenta un choc grave, heureusement réversible. Les hématies transfusées subissent en effet la même agression immunologique que les hématies du sujet : une crise hémolytique grave avec parfois hémoglobinurie peut se produire (KARAKLIS et collaborateurs cas 58) MARTONI et MUSIANI (cas 21) et GENTILI et GELLI (cas 24) notent une accentuation de l'ictère. Dans ces cas, les transfusions sont inefficaces sur le chiffre globulaire. Pour pallier ces inconvénients, on a proposé d'utiliser des globules rouges lavés : l'opération de lavage a pour but d'éliminer la presque totalité du plasma mais a comme inconvénient de fragiliser les hématies.

Dans l'observation II, nous avons utilisé la corticothérapie par voie intra-veineuse qui permet une meilleure tolérance des transfusions.

Le choix du donneur doit être très strict et une sécurité supplémentaire peut être donnée par l'épreuve de compatibilité croisée sur lane entre sang du donneur et sang du receveur (cross-matching) DENYS et VON DEN BROUCKE sélectionnaient même les donneurs en pratiquant un test de Coons indirect. La connaissance d'une spécificité possible de l'auto-anticorps doit rendre très sévère ce choix.

Les transfusions répétées se heurtent chez le nourrisson à des difficultés techniques souvent très importantes (observation I) et ne sont pas exemptes des risques habituels d'hépatite ictérique ou d'hémochromatose. Pourtant certains enfants ont reçu plusieurs litres de sang et ont fini par guérir.

L'exsanguino-transfusion

a été proposée dans l'espoir d'adsorber sur les hématies apportées les auto-anticorps circulants et de freiner ainsi le processus hémolytique.

Répétée plusieurs fois par NEGRI ,POTOTSCHNIG et MAILLO chez le même malade (cas 45) on observa une diminution nette du taux des anticorps circulants.

Pour BOWMAN, cette technique, bien que d'effet temporaire permettrait de gagner du temps et de permettre au traitement hormonal d'agir.

Sur les 60 cas de la littérature, elle a été utilisée 7 fois

-6 fois avec un bon résultat immédiat

-une fois (LARSON cas 29) elle fut suivie 1 heure après d'un état de choc aigu qui entraîna la mort.

II. La splénectomie

On en connaît les effets thérapeutiques favorables dans la maladie de Minkowski Chauffard.

Lés résultats dans l'anémie hémolytique acquise semblent beaucoup moins brillants :

sur 66 cas elle fut pratiquée 15 fois soit dans 23% des cas

Echec : 6cas

Amélioration : 5 cas

Guérison : 4 cas.

L'effet immédiat de la splénectomie peut-être favorable comme nous l'avons observé dans le cas I ; mais l'amélioration est souvent transitoire ; et de nouvelles crises hémolytiques se reproduisent après un délai plus ou moins long, suivant les cas.

DAMESHEK en 1951, sur 34 splénectomies pratiquées pour des anémies hémolytiques idiopathiques compte 17 guérisons soit 50 %.

DAUSSET et MALINVAUD en 1954, dans 16 cas note 2 guérisons, 6 stabilisations, 5 rechutes.

L'indication opératoire posée après échec de la corticothérapie à dose importante et prolongée (DAUSSET et COLOMBANI) peut être renforcée par la constatation d'une séquestration splénique des GR, marqués par le chrome radio-actif : qui fait soupçonner une hyperhémolyse, de siège essentiellement splénique.

SABBIONI souligne l'intérêt de la splénectomie dans les cas où une pancytopénie s'associe à l'anémie hémolytique et où un hypersplénisme peut être mis en cause, à l'origine de l'inhibition de l'hématopoïèse.

Il convient de rappeler le risque d'infections graves après splénectomie chez l'enfant (KING, SCHUMACKER 1952).

III. L'hormonothérapie surrénalienne

est actuellement la thérapeutique de choix.

les produits utilisés :

-l'ACTH, un des premiers utilisés, a encore la faveur de beaucoup d'auteurs et serait pour DAMESHEK plus active que les composés hormonaux.

-La Prednisone ou Cortancyl est certainement le dérivé le plus employé actuellement, en raison de sa maniabilité et de sa bonne tolérance habituelle.

-La Cortisone, l'hydrocortisone, la Dexaméthasone (Dectancyl) la Bétaméthasone (Célestène-Betnésol), la Méthyl-Prednisolone (Solunédrol) sont également employées.

Toutes les voies ont été utilisées : voie intra-veineuse qui

se heurte souvent chez le nourrisson à des difficultés techniques.

-voie intra-musculaire

-voie orale surtout

La dose utilisée est variable suivant les auteurs. DAMESHEK dès 1954 soutenait que la thérapeutique hormonale doit être "intense, adéquate, prolongée".

-Dans 2 de nos observations (II.III) un traitement d'attaque à la dose de 2 ng/Kg/jour de Prednisone a été institué : dans les deux cas avec un bon résultat ; mais il semble que dans l'observation II il ait existé un seuil de sensibilité, le malade ayant fini par guérir avec une dose de Prednisone à peine supérieure à cette dose de 2 ng/ Kg / jour utilisée initialement.

Dans les observations IV et V, le traitement initial à la dose de 3 ng / Kg / jour semble avoir été très efficace.

Dans l'observation I, le processus hémolytique semblait particulièrement aigu, et nous avons utilisé une dose très importante : 4 ng/Kg / jour.

Il semble qu'il faille utiliser, pour la plupart des auteurs des doses fortes supérieures ou égales à 2 ng / Kg / jour.

La conduite du Traitement

Dans 4 de nos 6 cas (II.III.V.VI), nous avons utilisé la corticothérapie associée aux transfusions.

Dans la revue des 60 cas de la littérature la Cortico-thérapie, seule a été appliquée dans 6 cas (9.19.26.35.44.56) .La Corticothérapie, associée aux transfusions, dans 34 cas.

-La durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi plusieurs mois.

Un risque, fréquemment rencontré est de déclencher une rechute à l'arrêt du Traitement.

Une surveillance étroite de ces enfants est nécessaire car les risques d'hypercorticisme secondaire sont très importants.

-Les résultats

Corticothérapie seule : 6 cas

guérison : 5 cas

décès : 1 cas

Corticothérapie + Transfusions et exsanguino-
transfusion

guérison : 23 cas |

amélioration : 4 cas |

décès : 10 cas |

37 cas.

IV. Les antimitotiques

quelque soit leur composition chimique, atteignent dans leurs fonctions les cellules immunologiquement compétentes, productrices d'anticorps.

Dans l'observation I nous avons utilisé la 6 - Mercaptopurine puis l'azathiopurine seule.

La 6 Mercaptopurine (Purinethol) ainsi que la Thioguanine ont été essayé par SCHWARTZ et DAMESHEK (1962) dans le traitement de l'anémie hémolytique auto-immune : chez le lapin, des injections de 6.M.P induisaient un état ressemblant à la tolérance immunologique acquise et une suppression de l'immunité de greffe de peau. Ces résultats furent confirmés par de nombreux auteurs sur des espèces animales diverses.

Le mécanisme d'action de la 6 M P n'est pas complètement connu. SCHWARTZ et DAMESHEK ont montré que la prolifération des cellules immunologiquement compétentes dans le système lymphoïde des animaux porteurs d'homogreffe, est inhibée par la 6.M.P.

Utilisée à la dose de 3 mg / Kg / jour chez l'adulte nous avons prescrit chez l'enfant de l'observation I , 4 mg/ Kg / jour. L'hémolyse persista aussi grave et nous poussa à pratiquer une splénectomie.

L'azathiopurine (Imuran) préparé par réaction de la 6 M P avec le 1-Méthyl - 4 -nitro-5 - Chloro- Imidazole dans un solvant anhydre, se transforme en 6 M P in vivo ; mais ses effets immunologiques ne sont pas pris entièrement à cette dernière. Expérimentalement, l'Imuran se montra plus actif

que la 6 M P pour surprimer la formation d'anticorps, chez des souris ayant reçu de GR. ovins. La 6 M P était active seulement à la dose maxima tolérée de 75 ng /Kg, l'Imuran à une dose de 25 ng /Kg pour une tolérance qui atteignait 150 ng / Kg.

La dose utilisée par RUNDLES chez l'adulte varie de 1,5 à 3 ng / Kg/jour. Nous avons employés dans nos observations I et IV 4 ng /Kg sans effet secondaire notable.

Parmi les cas rapportés dans la littérature, 3 ont été traités par les antimitotiques.

-ORSINI, RAYBAUD et collaborateurs (1965) avaient appliqué un traitement de 6.M.P (2,5 ng / Kg / j) relayé par la chloroquine, (0,10 g/24h) mais une rechute était survenue, traitée par la Prednisone. Le test de Coombs direct se négativait 3 mois après l'arrêt du traitement corticoïde.

-QUERIAUX (1964) dans sa thèse, rapporte le cas d'un enfant traité lors d'une première poussée par du chloraninophène, puis la 6.M.P. La corticothérapie reprise à fortes doses, amène une rémission. Une nouvelle poussée hémolytique est traitée par l'azathiopurine, à la dose de 2 ng / Kg ; mais une récurrence d'érythroblastopénie médullaire survient et fait interrompre le traitement. Cependant une amélioration se dessine.

-OSKI et ABELSON (1965) chez un nourrisson de 7 semaines, ont utilisé successivement l'ACTH, la 6 Mercaptopurine (10 ng/ jour pendant 15 j environ), l'héparine (50 unités / jour durant 15 jours), du sérum anti-serpent. Devant l'échec de toutes ces thérapeutiques une thymectomie, puis une splénectomie furent pratiquées. Enfin on reprit le traitement Prednisonique. L'amélioration fut nette, mais 3 jours après l'arrêt du traitement l'enfant fut trouvé mort dans son lit.

Comme l'illustre ce dernier cas, bien d'autres thérapeutiques ont été proposées, mais n'ont pas été employées à notre connaissance chez le nourrisson :

-l'or colloïdal intra-veineux (TOCANTINS)

-l'héparine : prévient l'hémolyse in vitro par son pouvoir anti-complémentaire. Elle a pu apporter de nettes améliorations chez l'adulte comme dans le cas de OWREN (1949). Malheureusement on se heurte au pouvoir anticoagulant puissant de cette substance, qui gêne considérablement son utilisation en

thérapeutique chez le nourrisson. A notre connaissance, elle n'a été utilisée que dans le cas rapporté par OSKI et ABELSON.

V. LA Thynectomie

Un rôle immunologique avait été attribué au thymus grâce aux travaux expérimentaux de MILLER, de BURNET et HOLMES sur la souris N Z B/B L.

La théorie des clones oubliés leur fait prendre naissance dans le thymus.

RICHMOND, WOODRUFF et collaborateurs avaient utilisé en thérapeutique l'irradiation thymique par les rayons X, mais on sait le risque de néoplasie lors de tels traitements pour hyperplasie simple du thymus chez le nourrisson. (SIMPSON et collaborateurs 1955)

WILMERS et RUSSEL 1963 chez un nourrisson après échec du traitement prednisonique associé aux transfusions et de la splénectomie, utilisèrent la thynectomie. Les besoins transfusionnels diminuèrent de 80 ml/j à 40 ml/j. Le test de Coombs positif 8 semaines après l'intervention, se négativait 2 semaines + tard. Après un délai de 6 mois, l'enfant était en parfaite santé.

KARAKLIS et collaborateurs chez un nourrisson de 10 mois, après échec de l'A C T H et de la splénectomie, firent pratiquer une thynectomie. L'amélioration fut très lente. Le traitement hormonal put être diminué, puis arrêté. Le test de Coombs direct et indirect se négativait 6 mois après l'intervention.

Nous avons rapporté le cas décrit par OSKI et ABELSON. La thynectomie fut un échec.

WILMER et RUSSEL soulignent que cette intervention doit être réservée au nourrisson puisque l'involution est habituelle chez l'adulte et qu'elle ne doit être pratiquée qu'en dernier ressort.

P R O N O S T I C

dépend évidemment de la thérapeutique.

- Le Pronostic général

peut-être déterminé d'après l'étude des 60 cas que nous avons rassemblés dans la littérature et nos 6 cas rapportés dans ce travail.

- Décès = 17 cas soit 26 %
- Amélioration (persistance d'un test de Coombs positif) =
11 cas soit près de 17 %
- Guérison = 38 cas soit 57 %

- Le Pronostic est-il meilleur chez l'enfant que chez l'adulte ?

Dans une statistique à propos de 138 cas d'anémie hémolytique se répartissant à tous les âges, DAUSSET et COLOMBANI 1959 rapportent les résultats suivants dans les anémies à auto-anticorps chauds :

- Décès = 27,4 %
- Guérison = 32 %
- Amélioration = 40,5 %

Est-ce à dire que le pronostic est meilleur chez l'enfant ? Dans l'appréciation de la guérison il faut tenir compte du temps d'observation. En effet une rechute peut se produire plusieurs mois après un premier épisode et VERGER et MOULINIER citent le cas d'une petite fille de 6 mois, chez qui une rechute se produisit après une remission complète de 22 mois. Il semble bien que le pronostic soit moins fâcheux chez l'enfant que chez l'adulte, car les formes chroniques, de pronostic d'ensemble indiscutablement plus grave, sont plus rares chez le nourrisson.

De même, les formes secondaires sont exceptionnelles chez le nourrisson. Ces formes sont en général chez l'adulte symptomatiques d'une hémopathie maligne dont elles partagent le pronostic.

- La maladie est-elle plus grave chez le tout petit nourrisson de moins de 6 mois ?

Sur 23 cas 7 décès = 30 %

2 améliorations = 8,7 %

14 guérisons = 61,3 %

La mortalité est donc un peu supérieure au taux moyen, que l'on rencontre dans la maladie, mais les formes prolongées y sont par contre, rares.

- Ni l'intensité de l'hémolyse initiale, ni les autres signes cliniques n'ont de valeur pronostic

Par contre, DAUSSET et COLOMBANI s'accordent avec CROSBY et RAPPOPORT pour considérer qu'une réticulocytopénie, une thrombopénie, une leucopénie sont des éléments de pronostic fâcheux. L'association à un purpura thrombocytopénique, semble tout spécialement sévère. La présence d'anticorps libres dans le plasma est également pour ces auteurs un signe défavorable.

CONCLUSIONS

A propos de 6 cas d'anémie hémolytique par auto-anticorps chauds chez le nourrisson, nous avons étudié dans la littérature 60 cas chez des enfants de moins de deux ans.

I) L'âge de prédilection se situe entre 3 et 9 mois (40 % des cas)

II) Le début est le plus souvent aigu (2/3 des cas) par de la pâleur associée à de la fièvre, un ictère ou un subictère, une splénomégalie et une hépatomégalie.

III) Le bilan hématologique et sérologique met en évidence des auto-anticorps chauds, actifs à 37°, de nature souvent gamma-globulinique ; parfois mixte, gamma et non gamma-globulinique

IV) L'évolution se fait le plus souvent par poussées successives pendant plusieurs mois, voire plusieurs années (64 %) ; plus rarement une seule poussée (22,5 %) rapidement curable ou au contraire si intense qu'elle entraîne la mort.

V) La thérapeutique habituelle est utilisée : tout d'abord les transfusions, associées à la corticothérapie, parfois à la splénectomie (23%) rarement aux antimitotiques, et tout récemment à la thymectomie (5 cas).

VI) La mortalité reste importante (26 %) mais les résultats semblent dans l'ensemble moins péjoratifs qu'il n'est classique de le dire, grâce aux thérapeutiques nouvelles qui permettent un meilleur pronostic immédiat et à long terme.

Le Président de la Thèse :
M.P. JEUNE

VU et permis d'imprimer

LYON, le 31 mai 1966
Le Recteur Président du
Conseil de l'Université

VU, le Doyen

J.F CIER

P. LOUIS

B I B L I O G R A P H I E

1. ABBOUD (Jo"el)
A propos d'une observation d'anémie hémolytique par autoanticorps chez l'enfant.
Thèse Med. Paris 1961 n° 1021.
2. ANDERSON (J.R.)
Autoantibodies in diseases in man.
Brit. Med. Bull 1963, 25I.
3. BACKS, VAN LOGHEM, KLOMP
Acquired haemolytic anaemia in a newborn.
Vox Sanguinis 1953, III, 78.
4. BARTOLOZZI (G), PAVARI (E), GUAZZELLI (C), MARIANELLI (L)
Anemia emolitica autoimmune in un lattante
Rivista di Clinica Pediatrica 1963, 72, 249-267.
5. BEDARIDA (G), BERNASCONI (C), et POLLINI (G)
Sopra i rapporti fra infezioni focali sterptococciche ed anemie emolitiche auto-immune (Studio su quattro casi).
Haematologica 1961, 46, 1085-1118.
6. BERKMAN (Max)
Les anémies hémolytiques acquises primitives et idiopathiques du jeune enfant.
Etude d'ensemble à propos de II observations.
Thèse Med. Paris 1956 n° 819.
7. BERKMAN (M)
Les anémies hémolytiques acquises primitives et idiopathiques du jeune enfant.
Annales de Pédiatrie (La semaine des Hôpitaux)
1958, 34, n° 42-43/8-9 Août - Septembre pp 2186/p 390 - 2195/p 399.
8. BERREY (B.H.) et WATSON (J.D.)
Acquired hemolytic anaemia ; report of case in an infant with discussion of several etiological factors which may have been operative.
Arch. Pediat. 1951, 68, 10.
9. BEST (W.R.), LIMARZI (L.R.) et PONCHER (H.G.)
Acquired hemolytic anemia treated with Corticotropin.
J A M A 1951, 147, 827.

10. BONHAM CARTER (R.F.), CATHIE (I.A.B.) and GASSER (C)
Aplastische anämie (chromische Erythroblastophtisie) begingt durch auto-immunisierung.
Schweiz. Med. Wschr. 1954, 84, 1114.
11. BOWMAN (J.M.)
Acquired hemolytic anemia ; use of replacement transfusion in a crisis.
Am. J. Dis. Child. 1955, 89, 226.
12. BONVINI (E)
Osservazioni clinico-terapeutiche su un caso di anemia hemolitica chronica autoimmune in bambina di eta scolare.
Minerva Ped. 1961, 13, 50-56.
13. BOUSSER (J), CHRISTOL (D), DAUSSET (J), RAMPON (S), JAILLUT (H), MERY (J.P.)
Episode éry throblastopénique prolongé ayant marqué le début d'une anémie hémolytique chronique avec auto-anticorps.
Sang 1955 ; 26, 804.
14. BRABEC (V. Von), BICANOVA (J), FRIEDMANN (B), KOUT (M), MIRCEVOVA (L),
PALEK (J), VOPATOVA (M) und VOLEK (V)
Stoffwechselveränderungen in Erythrozyten bei der autoimmunen hämolytischen Krankheit.
Acta Haematologica 1965, 34, (2), 88.
15. BRIDGES (R.A.), CONDIE (R.M.), ZAK (S.J.), and GOOD (R.A.)
The morphologic basis of antibody formation development during the neonatal period.
J. Lab. and Clin. Med. 1959, 53, 331.
16. BRUNET (P), NAJEAN (Y), et BERNARD (J)
Etude de dix cas d'association d'anémie hémolytique idiopathique immunologique et de purpura thrombopénique.
Semaine des Hôpitaux 1954, 40, 294-302.
17. BURNET (F.M.)
Autoimmune disease.
I. Modern immunoimological concepts.
Brit. Med. J. 2, 645, 1959.
II. Pathology of immune response.
Brit. Med. J. 2, 720, 1959.

18. BURNET (F.M.)
The new approach to immunology.
New Engl. J. Med. 1961, 264, 24.
19. BURNET (F.M.)
Experimental production of auto-antibodies or of auto-immune disease.
Brit. Med. Bull. 1963, 19, 245.
20. Burnet (F.M.) and HOLMES (M.C.)
Thymus lesions in an auto-immune disease of mice.
Nature 1962, 194, 146.
21. BURNSTON (J), HUSAIN (O.A.N.), HUTT (M.S.R.) and TANNER (E.I.)
Two cases of auto-immune haemolysis and aplasia.
Brit. Med. J. 1959, 1, 83.
22. CABANA (N), BORGOTTI (L), LUCCI (R)
Anemia emolytica auto-immune. Descrizione di due casi nel primo anno di vita.
Arcispedale S. Anna 1962, 15, 397.
23. CASSEL (M), CHAPLIN (H. Jr)
Studies on anti-eluate sera. Comparition of a conventional anti-globulin serum, with tree anti-eluate sera in the study of 70 patients with acquired hemolytic anemia.
Vox sang. 1960, 5, 43.
24. CHAPTAL (J), CAZAL (P), JEAN (R), LOUBATIERES, Mme CAM'O-RIBSTEIN (M)
Anémie hémolytique mortelllle par auto-anticorps au cours de l'évolution d'un syndrome de réticulite d'origine virale probable chez un nourrisson. Action temporaire du traitement hormonal sur l'hémolyse. Etude histologique.
Pédiatrie 1954, IX, 445-459.
25. CHATAING (Bruno)
Contribution à l'étude du dépistage biologique de l'hémolyse. Etude statistique de quelques tests pratiqués systématiquement chez 1000 malades.
Thèse Med. 1965, n° 4, Lyon.
26. CHEVREL (M.L.), BOUREL (M), et RICHLER (J.L.)
Lésions histo-pathologiques des anémies hémolytiques à mécanismes immunologique.
Annales d'anatomie pathologique 1958, 3, 392-412.

27. CHRISTEN (J.P.), JACCOTTET (M), et WUILLERET (B)
Anémie hémolytique immunologique par auto-anticorps I. Clinique II. L'anémie hémolytique acquise par auto-anticorps de l'enfant J.P. étudiée à la lumière des tests immuno-hématologiques érythrocytaires.
Helvética Paediatrica Acta 1958, 13 pp 131-139 et pp 140-149.
28. COLETTA (A), SCHETTINI (F)
Contributo allo studio dell'amenia emolitica acquisita auto-immune nel lattante.
Pediatrics 1958, 66 pp 60-70.
29. COLETTA (A), SCHETTINI (F), FRANCESCO (L. di)
Sull'a menia emolitica acquisita auto-immune nel lattante.
Pediatrics 1959, 67, 203-215.
30. CORTESI (M)
Un caso di amenia emolitica acuta da auto-anticorpi in una bambina della prima infanzia.
Minerva Ped. 1961, 13, 1373-1379.
31. COUTEL (Y), BRETAGNE (J), MOREL (H), St-NOURY
Anémie hémolytique aiguë idiopathique avec auto-anticorps chauds chez un enfant de 9 ans. Guérison.
Archives de Pédiatrie 1962, 19, 253-261.
32. CROSBY (W.H.), RAPPAPORT (H)
Reticulocytopenia in auto-immune hemolytic anemia.
Blood 1956, II, 929.
33. DACIE (J.V.)
Les anémies hémolytiques.
Part 2 The auto-immune anemias.
Churchill Edit. London 2nd Edition 1962.
34. DACIE (J.V.)
Acquired hemolytic anemias with special reference to the anti-globulin. Coombs' reaction.
Blood 1953, 8, 813.
35. DACIE (J.V.)
Acquired Haemolytic Anaemias.
Brit. Med. Bull. 1959, 15, 67.

36. DAUSSET (J), COLOMBANI (J)
The serology and the prognosis of 138 cases of auto-immune haemolytic anaemia.
Blood 1959, 14, 1280.
37. DAUSSET (J), COLOMBANI (J), JEAN (R.C.), CANLORBE (P), LELONG (M)
Sur le cas d'anémie hémolytique aiguë de l'enfant avec présence d'une hémolyse immunologique et d'un pouvoir anti-complémentaire du sérum.
Le Sang 1957, 28, 351.
38. DAUSSET (J) et MALINVAUD (G)
Les anémies hémolytiques acquises avec auto-anticorps. Evolution, pronostic et traitement d'après l'étude de 54 cas.
Semaine des Hôpitaux 1954, 3, 30-37.
39. DAVID (J.K. JR) and MINOT (A.S.)
Hemolytic anaemia in infancy ; report of a case with demonstration of hemolytic activity of serum.
Am. J. Dis. Child. 1944, 68, 327.
40. DENYS (P) et VAN DEN BROUCKE
Anémie hémolytique acquise et réaction de Coombs.
Arch. Fr. Pediat. 1947, IV, 205.
41. DREYFUS (B)
Rôle probable d'un facteur héréditaire dans le déterminisme de certaines anémies hémolytiques par auto-anticorps.
Nouvelle Revue Française d'hématologie 1964, 4, 663-690.
42. DUCOS (Pierre)
Contribution à l'étude de l'anémie hémolytique acquise par auto-anticorps chez le jeune enfant.
Thèse Med. Bordeaux 1956 n° 53.
43. EISEMANN (G), DAMESHEK (N)
Splenectomy for "pure red cell" hypoplastic (argenerative) anemia associated with auto-immune hemolytic disease. Report of a case.
New Engl. J. Med 1954, 251, 1044.
44. EISEN (H.N.) and KARUSH (F)
Immune tolerance and an extracellular regulatory role for bivalent antibody.
Nature 1964, 202, 677.

45. EVANS (R.S.), BINGHAM (H), and BOEHNI (P)
Auto-immune hemolytic disease. Antibody dissociation and activity.
Ar Archives of Internal Medecine 1961, 108, 338-352.
46. EVANS (D.G.) and SMITH (J.W.G.)
Response of the young infants to active immunization.
Brit. Med. Bull. 1963, 19, 225.
47. Mc FARLAND (W), GALBRAITH (R.G.), and MIALE (A)
Heparin therapy in auto-immune hemolytic anemia.
Blood 1960, 15, 741.
48. FISCHER (J.A.)
Cryptogenetic acquired haemolytic anaemias.
Quart. J. Med. 1947, 16, 245.
49. FONTAN, VERGER, Mlle COUTAUD, MOULINIER, LAGARDE
Anémie hémolytique aiguë du nourrisson avec test de Coombs passagèrement positif.
Archives Françaises de Pédiatrie 1953, 10, 1004.
50. FONTAN, VERGER, MARCHAND, MOULINIER et LAGARDE
Anémie hémolytique acquise du nourrisson avec présence d'anticorps chauds agglutinants.
Archives Françaises de Pédiatrie 1955, 18, 323-326.
51. FRENZEL (J) und KLUST (E)
Therapeutische Erfahrungen bei der Auto-immunhämolytischen Anämie im Säuglingsalter.
Kinderärztliche Praxis 1964, 32, 193-199.
52. GAISFORD (W), FELDMAN (G.M.) and PERKINS (P.T.)
Current immunisation problems.
J. Pediat. 1960, 56, 319.
53. GARBIN (S), MASTELLA (G)
Contributo allo studio delle anemie emolitiche auto-immune della prima infanzia.
Haematologica 1964, 49, 293-314.
54. GASSER (C)
Pure red cell anemia due to auto-antibodies. Immune type of aplastic anemia (erytroblastopenia).
Sang 1955, 26, 6.

55. GASSER et HOLLANDER

Anémie hémolytique aiguë acquise provoquée par des auto-anticorps accompagné de purpura thrombopénique chez un nourrisson de 7 semaines.

Revue Hématol. 1951, VI, 318-333.

56. GELLI (G)

Sulle forme secondarie e subcliniche delle anemie emolitiche acquisite immunologiche.

Rev. Clin. Ped. 1956, 57, 40.

57. GENTILI (A)

Le sindromi auto-immunologiche del lattante.

Minerva Nipiol. 1958, 8, 59.

58. GENTILI (A) GELLI (G)

Anemie emolitiche acquisite auto-immune e sindromi associate nell' infanzia (sindromi auto-immuno-ematologiche).

Min. Ped. 1957, 9, 1088.

59. GELLI (G), SANTA (L della)

Il comportamento delle proteine seriche nelle anemia emolitiche auto-immune e sindromi associate.

Min. Ped. 1957, 9, 956-959.

60. GELLI (G), VIGNALE (A.M.)

Anemia emolitica acquisita immunologica a decorso cronico.

Min. Ped. 1959, II, 82.

61. GERMAIN (D), JEUNE (M), JOUVENCEAUX (A), HERMIER (M), HARTMANN (E)

Anémie hémolytique auto-immune à auto-anticorps chauds chez un nourrisson de trois mois.

La Médecine Infantile Août-Sept. 1965, n° 7.

62. GITHENS (J.H.), HATHAWAY (W.E.)

Auto-immune hemolytic anemia and the syndrome of hemolytic anemia, thrombocytopenia and nephropathy.

Pediat. Clin. North. Am. 1962, 9, 619.

63. GRISLAIN (J.R.)

Anémie hémolytique acquise et récidivante chez un nourrisson.

Arch. Franç. de Péd. 1956, XIII, 3, 257.

64. GRISLAIN (J.R.), MAINARD (R), de BERANGER (P)

Ictère hémolytique néo-natal par pan-anticorps froids d'origine maternelle.

Arch. Franç. de Péd. 1963, XX, 853.

65. GUIMBRETIERE (J)

Contribution à l'étude des anémies avec auto-anticorps. Etude statistique de l'évolution et de la sérologie à propos de 83 cas.

Thèse Med. Paris 1956.

66. GUNTHER (F.W.), Und BUBE (F.W.)

Zur Diagnostik und Therapie der perakuten Hämolytischen Anämie in Verbindung mit Thrombozytopenie durch Auto-immunkörper (Evans syndrom).

Archiv für Kinderheilkunde 1962, 167, 155-159.

67. HANCOCK (D.M.)

Auto-immune haemolytic anaemia in an infant treated by Thymectomy (Letter to the Editor).

Lancet 1963, 2, 1118-1119.

68. HARBOE (M), MULLER-EBERHARD (H.J.), FUDENBERGER (H), POLLEY (M.J.) MOLLISON (P.L.)

Identification of the components of complement participating in the anti-globulin reaction.

Immunology 1963, 6, 412.

69. HARTMAN (M.N.)

Reversal of serologic reactions by Heparin : therapeutic implications II. Idiopathic hemolytic anemia.

Ann. Allergy 1964, 22, 313.

70. HEIYER (B.J.) and HOWIE (J.B.)

Spontaneous auto-immune disease in NZB/BL mice.

British Journal of Haematology 1963, 9, 119-131.

71. HEIYER (B.J.) and HOWIE (J.B.)

The thymus and auto-immune disease.

Lancet, 1963, 2, 1026.

72. HERWEG (J)

Acquired hemolytic anaemia : possible relationship to active bacterial immunization.

The J. of Pediat. 1949, 35, 637.

73. HOLMES (M.C.) and BURNET (F.M.)

The natural history of auto-immune disease in NZB mice.

Ann. Int. Med. 1963, 59, 265.

74. HOLMES (M.C.) and BURNET (F.M.)
The influence of splenectomy in NZB mice.
Aust. J. of Exp. biol. and Med. Science 1963, August, 449-455.
75. HOLMES, GORRIE, BURNET
Transmission by splenic cells of an auto-immune disease occurring spontaneously in mice.
Lancet 1961, 2, 638.
76. HORVENO, HERVOUET, HARROUSSEAU et Mme GUYOT-TRICHET
L'anémie hémolytique par auto-anticorps du nourrisson (à propos d'un cas personnel).
Nourrisson 1958, 46, 6-30.
77. HYMAN (G.A.), SOUTHWORTH (H)
Hemolytic anemia associated with liver disease.
Am. J. Med. Sc. 1951, 221, 448.
78. IAFUSCO (F), BUFFA (V)
Anemia emolytica auto-immune in un neonato.
Pediatria 1962, 70, 1256-1264.
79. JEANNET (H)
Observations sur la spécificité du test de Coombs direct dans les anémies hémolytiques "auto-immunes".
Schweizerische Medizinische Wochenschrift 1965, 95, n° 43.
80. KARAKLIS (A), VALAES (T), PANTELAKIS (S.N.), DOXIADIS (S.A.)
Thymectomy in an infant with auto-immune haemolytic anaemia.
Lancet 1964, 2, 778-780.
81. LARSON (A)
Chronic idiopathic auto-immune hemolytic disease in childhood.
Acta Paediatrica 1957, 46, 144.
82. LASKI (B), WAKE (E.J.), BAIN (M.W.), and GUNSON (H.H.)
Auto-hemolytic anaemia in young infants.
Journal of Pediatrics 1961, 59, 42-46.
83. LEDDY (J.P.) and VAUGHAN (J.H.)
Auto-sensitization of trypsin treated human red cells by complement.
Proc. Soc. Exp. Biol. 1964, 117, 734.
84. LEES (M.H.)
Case of immune aplastic haemolytic anaemia with thrombocytopenia.
Brit. Med. J. 1960, 1, 110.

85. LEJEUNE (Edouard)
Les syndromes hémolytiques acquis. Etude clinique et immunologique à propos de 28 observations.
Thèse Med. Lyon 1953-1954, n° 143.
86. MALAGUZZI-VALERI (O), di PIERO (G)
Su un caso di anemia emolitica auto-immune in lattante.
Riv. Emoter. e Immuno-ematol. 1958, 5, 273.
87. MARTINEZ (C), KERSEY (J), PAPERMASTER (B.W.), and GOOD (R.A.)
Skin homograft in thymectomised mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. 1962, 109, 193.
88. MARTONI (L), MUSIANI (S)
Anemia emolitica acquisita idiopatica auto-immune complica di mieloplasia eritroblastica in un lattante di 6 mesi.
Clinica Pediatrica 1956, 38, 483.
89. MASSIMO (L)
Studio dell' attività eritropoietica plasmatica in due bambini affetti da anemia emolitica acuta, seguita da aplasia midollare eritroblastopenica.
Minerva Ped. 1960, 12, 1648.
90. MEYER (lieutenant (j.g.) John F)
Idiopathic acquired hemolytic anemia in an infant. Successful treatment with corticotrophin (ACTH).
Am. J. Dis. Children 1951, 82, 721-725.
91. MILLER (J.F.A.P.)
Origins of immunological competence.
Brit. Med. Bull. 1963, 19, 214.
92. MILLER (J.F. A.D.)
Immunity and the thymus.
Lancet 1963, 1, 43.
93. MILLER (G), SHUMWAY (C.N.), YOUNG (L.E.)
Auto-immune hemolytic anaemias.
Pediat. Clin. North AM. 1957, 4, 429.
94. MILLICHAP (J.G.)
Acute idiopathic haemolytic anaemia.
Arch. Dis. Childhood 1952, 27, 222.

95. MOULEDOUS (P), PEDAILLES (P), et GIACARDY (R)
Crise hémolytique intense avec hémoglobinurie par auto-immunisation au dé-
cours d'une affection virale.
Arch. Franç. de Péd. 1956, XIII, 917.
96. NEGRI (M), POTOTSCHNIG (C), MAIOLO (A.T.)
L'anemia emolitica da auto-anticropi nella prima infanzia. Presentazione
di un caso.
Minerva Ped. 1960, 12, 656-660.
97. NEIMAN (N), MICHON (P), PIERSON (M), et LASCOMBE (G)
L'anémie hémolytique acquise par auto-anticorps chez le nourrisson.
Arch. Franç. de Ped. 1956, XIII, 247-256.
98. O'CONNOR (W.R.), VAKIENER (J.H.), WATSON (R.J.)
Idiopathic acquired hemolytic anaemia in young children.
Pediatrics 1956, 17, 732.
99. ORSINI (A), RAYBAUD (C), RAOUX (J.P.), et PIERRON (H)
Anémie hémolytique par auto-anticorps chez le nourrisson.
Pédiatrie 1965, 20, 865-869.
100. OLIVELLI (F)
Anemia emolitica acuta con presenza di anticorpi a caldo in una bambina di
quaranti giorni (Studio Sierologico).
Minerva Med. 1953, XLIV, 903.
101. OSKI (F.A.), ABELSON (N.M.)
Auto-immune hemolytic anemia in an infant. Report of a case treated unsucces-
sfully with thymectomy.
J. of Ped. 1965, 67, 752-758.
102. di PIERO (G)
Su una nova osservazione di anemia emolitica acquisita in eta pediatrica.
Haematologica 1959, 44, 489-500.
103. di PIERO (G), ATTILAS (R)
La terapia delle anemie emolitiche auto-immune nell'infanzia.
Rivista di Clinica Pediat ica 1959, 63, 313-322.
104. PISCHIOTTA (A.V.) and HINZ (J.E.)
Occurence of agglutinins in Normoblasts.
Proc. Soc. Exp. Biol. 1956, 91, 356.

105. QUERIAUX (Claude)
Anémie hémolytique avec auto-anticorps chez un nourrisson de 2 mois.
Thèse Med. Paris 1964, n° 589.
106. RAMENGHI (M), ANTONUCCI (M)
Su un caso di anemia emolitica auto-immuni in lattante.
Fracastoro 1960, 53, 485-497.
107. RENARD (Marie-Josée)
Etude d'un cas d'anémie hémolytique auto-immune idiopathique de l'enfant.
Thèse Med. Paris 1962, n° 780.
108. RICHMOND (J), WOODRUFF (M.F.), CUMMING (R.A.) and DONALD (K.W.)
A case of idiopathic thrombocytopenia and auto-immune hemolytic anemia treated with thymic irradiation and by administration of Imuran and Actinomycin-C.
Lancet 1963, 2, 125-127.
109. RITZ (W.D.) and HABER (A)
Auto-immune hemolytic anemia in a 6 week-old child.
J. of Ped. 1962, 61, 904-910.
110. ROGET (J), BEAUDOING (A), et JOBERT
Un cas d'anémie hémolytique par auto-anticorps chez un nourrisson de 14 mois. Echec de toutes thérapeutiques.
Pédiatrie 1959, 14, n° 5, 530-536.
111. ROMÉYN (J.A.) and ONYSKO (E)
The effects of "anti-antibody" on immune haemolysis.
Immunology 1964, 7, 217-228.
112. ROSE and NABARRO
4 cases of acquired haemolytic anaemia in childhood treated by ACTH.
Arch. of Dis. in Childhood 1953, 28, 87-90.
113. ROSSI (V) and BIANCHINI (E)
Physico-chemical and immunological studies on the auto-antibody of acquired haemolytic anaemia.
Acta Haemat. 1957, 18, 346.
114. ROSSI (V), SALVIDIO (E)
Influenza del Cortisone sulle modificazioni di attività enzimatica erythrocytaria indotte da sieri contenenti auto-anticorpi.
Minerva Medica (Scientifica) 1959, 50, 1775-1777.

115. ROTH (K.L.)
Acquired hemolytic anemia (II) Studies on the anti-complimentary effect of Heparin.
Fed. Proc. 1959, 18, 440.
116. ROTH (K.L.) and FRUMIN (A.M.)
Effect of intra-muscular Heparin on antibodies in idiopathic hemolytic anemia.
Am. J. Med. 1956, 20, 968.
117. RUDALI (G)
Le rôle du thymus.
Revue Franç. Etudes Clin. et Biol. 1964, IX, 378-380.
118. RUNDLES
Clinical and hematologic study of BW 57.322.
Cancer Chemother. Rep. 1499, 115, 1961.
119. SABBIONI (G)
Considerazioni sulla importanza della milza nelle anemie emolitiche auto-immune (Présentazione di due casi).
Fracastoro 1960, 53, 335-340.
120. SACCHETTI (C), DIENA (F), ROSSI (V)
Comportamento degli erythroblasti nella anemia emolitica acquisita.
Haematologica 1957, 42, 895.
121. SALMON (Ch)
La spécificité des auto-anticorps d'anémie hémolytique acquise.
Revue Française d'études cliniques et biologiques 1964, 9, 532-540.
122. SALMON, PLAINFOSSE, RICHARDET (J.M.), SERINGUE
Formation spontanée et simultanée d'auto et d'iso-anticorps spécifique du système Rhésus, avec anémie hémolytique acquise.
Annales de Pédiatrie (Sem. des Hôp. de Paris) 1964, 40, 227/79.
123. SANSONE (G)
Anemie emolitiche acute idiopatiche a genesi auto-immunitaria nell'infanzia.
Minerva Ped. 1957, 9, 270-273.
124. SAXENA (K.M., SARASWAT (K.D.)
Acquired haemolytic anaemia.
J. Indian Med. Ass. 1957, 29, 403.

125. SCHETTINI (F), BUFFA (V), RAGANATI (H)
L'auto-emolisi in bambini affetti da emopatie et suo comportamento dopo trattamento con Prednisone.
La Pediatria 1959, 67, 1170.
126. SCHETTINI (F), FRANCESCO (L. di), COLETTA (A)
Rilievi clinici, sierologici et terapeutici in cinque casi di anemia auto-immune in lattante.
Pediatria 1960, 68, 1088-1098.
127. SCHWARTZ (R) and DAMESHEK (W)
The treatment of auto-immune hemolytic anemia with 6-Mercapto-purine and Thioguanine.
Blood 1962, 19, 483.
128. SIMPSON (C.L.), HEMPELMANN (L.M.) and FULLER (L.M.)
Neoplasia in children treated with X-Rays in infancy for thymic enlargement.
Radiology 1955, 64, 840.
129. SINGH (I) and BIRD (G.W.G.)
Auto-immune hemolytic anaemia treated with venom antiserum.
Lancet 1960, I, 92.
130. SMITH (R.T.)
Immunity in infancy.
Pediat. Clin North America 1960, 7, 269.
131. SMITH (C.H.), ERLANDSON (M), SCHULMAN (I) and STERN (J)
Hazard of severe infections in splenectomised infants and children.
Am. J. Med. 1957, 22, 390.
132. SMITH (D.S.), ABELL (J.D.) and CASI (I.P.)
Auto-immune haemolytic anaemia and thrombocytopenia complicating infectious mononucleosis.
British Medical Journal 1963, n° 5339, 1210-1211.
133. SOLOW VERAS et MANIOS (S)
Anémie hémolytique acquise par auto-immunisation ayant présenté dans son évolution une aplasie érythroblastique acquise.
Arch. Franç. de Pédiat. 1956, XIII, 1096.
134. STORTI (E), VACCARI (F), BALDINI (E)
Studies on the relationship between anticoagulants and hemolysis Part II :
The effects of anticoagulants on the hemolysis caused by antibodies in vivo.
Acta Haemat. 1956, 15, 106.

135. TEMPLE (Alain)
Les anémies hémolytiques par auto-anticorps chez l'enfant.
Thèse Montpellier 1957, n° 102.
136. UNGER, WIENER, DOLAN
Anémie auto-hémolytique chez un nouveau-né.
Revue Hematol. 1952, VII, 495-505.
137. VENTO (R), LOJODICE (G)
Su un caso di anemia emolitica cronica auto-immune "idiopatica" con reazione leucemoide.
Minerva Ped. 1963, 15, 707.
138. VERGER (P) et MOULINIER
Anémie hémolytique du nourrisson avec auto-anticorps ; 3 observations nouvelles.
Arch. Franç. de Pediat. 1957, 14, 606-614.
139. VERGER (P), MOULINIER, M^{lle} MARTIN et DANAN (M)
Anémie hémolytique acquise d'évolution chronique avec anticorps chez un enfant de 4 ans.
Arch. Franç. de Pediat. 1954, XI, 785.
140. VIDEBAEK (A)
Primary (idiopathic) auto-immune haemolytic anaemia.
Acta Med. Scand. 1962, 171, 449-462.
141. VIVELL (O)
Ergebnisse virologischer Studien beim Fällen von akuter hämolytischer Anämie (Lederer-Brill).
Mschr. Kinderheilk 1954, 102, 113-115.
142. DE VRIES (M.J.), VAN PUTTEN (L.M.), BALNER (H) et VAN BEKKUM (D.W.)
Lésions suggérant une réactivité auto-immune chez des souris atteintes de "runt-disease" après thymectomie néo-natale.
Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol. 1964, IX, 381-397.
143. WEINER (W) and VOS (G.H.)
Serology of acquired haemolytic anaemias.
Blood 1963, 22, 606.
144. WILLOUGHBY (M.L.N.), PEANS (M.A.), SHARP (A.A.) et SKIELAS
Megaloblastic erythropoiesis in acquired hemolytic anemia.
Blood 1961, 17, 351.

145. WILMERS (M.J.) and RUSSEL (P.A.)

Auto-immune haemolytic anaemia in an infant treated by thymectomy.

Lancet 1963, 2, 915-917.

== oOo ==

